

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1928-1929 — N° 132

Travail du Laboratoire de Chimie organique et Toxicologie
et du Laboratoire de Pharmacie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
BROMURATION DE LA NOVOCAÏNE
et de
QUELQUES ALCALOÏDES
par le mélange hydracide-eau oxygénée

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Février 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

Paul DENOYEL

Né à Tullins (Isère), le 22 Janvier 1905



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1929

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
BROMURATION DE LA NOVOCAÏNE
et de
QUELQUES ALCALOÏDES
par le mélange hydracide-eau oxygénée

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1928-1929 — N° 132

Travail du Laboratoire de Chimie organique et Toxicologie
et du Laboratoire de Pharmacie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
BROMURATION DE LA NOVOCAÏNE
et de
QUELQUES ALCALOÏDES
par le mélange hydracide-eau oxygénée

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Février 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

Paul DENOYEL

Né à Tullins (Isère), le 22 Janvier 1905



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1929

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	{	TIXIER
Clinique ophtalmologique		BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie...		ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON.
Anatomie pathologique		FROMENT.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.		FAVRE.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène		ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....		ETIENNE MARTIN.
Pharmacie		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		SAVY.
		LEULIER
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon).
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	CHALIER (André)	DEVIC.
TRILLAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
SARVONAT	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
			GATE.

R. UNIV.

M. BAYLE, Secrétaire

BIBLIOTHEEK
LEIDEN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. MOREL, Président — MM. BRETIN, LEULIER
M. FLORENCE, Agrégé.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE.

A MON PÈRE, A MA MÈRE.

En témoignage de profonde affection
et d'infinie reconnaissance.

A MON FRÈRE.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL,
*Professeur de Chimie organique et de Toxicologie,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER,
*Professeur de Pharmacie,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRETIN,
*Professeur de Matière médicale et de Botanique,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FLORENCE,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Hommages respectueux.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON.

AVANT-PROPOS

Au moment de présenter ce travail au jugement de nos Maîtres, nous sommes heureux de pouvoir remplir envers eux un devoir qui nous est cher.

A M. le Professeur Morel, nous devons une reconnaissance toute particulière pour la bienveillance dont il nous a constamment honoré. Nous ayant accueilli dans son laboratoire avec la plus grande amabilité, il nous a permis de nous former aux méthodes de recherche, nous donnant lui-même chaque jour l'exemple. Au cours de ce travail qu'il a inspiré, il n'a cessé de nous guider avec persévérance, rendant ainsi notre tâche plus facile et toujours plus intéressante. Qu'il veuille bien trouver ici, pour sa direction éclairée et la sollicitude si précieuse qu'il nous a témoignée, l'hommage de notre profonde et très respectueuse gratitude.

A M. le Professeur Leulier, nous devons l'initiation aux méthodes particulières dont nous avons fait usage ; ayant bénéficié largement de ses conseils et de son expérience, nous lui sommes tout particulièrement reconnaissant pour l'amabilité avec laquelle il nous les a prodigués et l'intérêt qu'il nous a toujours porté au cours de nos travaux. L'accueil qu'il nous a réservé à son laboratoire de l'Hôpital Desgenettes restera pour nous un très agréable souvenir.

Nous ressentons très vivement l'honneur que nous

fait M. le Professeur Bretin en acceptant de juger notre thèse. Qu'il veuille bien agréer ici nos sentiments de très respectueuse gratitude.

Nos remerciements vont aussi à M. le Professeur agrégé Florence, pour les enseignements qu'il nous a donnés et la bienveillance qu'il nous témoigne en ce jour.

En reportant nos souvenirs au cours de nos études, nous ne saurions oublier les leçons très précieuses que M. le Professeur Mirande, de la Faculté des Sciences de Grenoble, nous a prodiguées avec tant de sollicitude. Nous sommes heureux de l'assurer encore ici de nos très fidèles et très respectueux sentiments.

En maintes occasions, nous avons eu très largement recours à la grande expérience et à l'amabilité toujours inlassable de M. le D^r Chambon. Nous le remercions très vivement de l'intérêt qu'il nous a porté et de la bienveillance avec laquelle il nous l'a témoigné.

Notre reconnaissance s'adresse également à M. le Professeur Piéry, qui a bien voulu nous admettre parmi ses collaborateurs.

INTRODUCTION

C'est en reprenant la remarque faite en 1860 par Lensen, au sujet de la mise en liberté de l'halogène d'un hydracide par action de l'eau oxygénée, que M. le Professeur Leulier put, dans le laboratoire de M. le Professeur Morel, déterminer le mécanisme exact et les conditions d'utilisation d'une nouvelle méthode d'halogénéation des corps organiques.

En étudiant la décomposition des différents hydracides par l'eau oxygénée, M. le Professeur Leulier (33) remarqua que cette décomposition, totale pour H I, était proportionnelle à la concentration pour les deux autres hydracides. Le grand avantage de cette réaction est la possibilité d'obtenir un dégagement d'halogène rapide ou lent suivant la concentration du mélange et aussi de pouvoir calculer la quantité d'halogène libéré et obtenir ainsi, par réaction sur les corps organiques, des produits plus ou moins substitués. Notons, enfin, la grande simplicité de la technique et le peu de surveillance que demande l'opération.

Cette méthode appliquée par son auteur à un certain nombre de corps, lui permit de préparer des dérivés chlorés et bromés de la phloroglucine, des nitranilines o. et p., de la p. nitrodiméthylaniline, de l'acétanilide et enfin de l'antipyrine (avec modification de la formule

pour le dérivé chloré), et déjà, il pouvait prévoir d'autres possibilités de préparations.

En 1924, la liste des produits obtenus se complétait de nouveaux dérivés chlorés de l'acétanilide, de la phénacétine, des nitranilines, de chlorés et de bromés d'acétyl et de nitrotoluidine et d'un dérivé chloré de l'isatine.

En 1923, le p. nitrophénol et l'acétylnaphtylamine furent bromés (35, 36).

En 1927, Pinet (39, 40), travaillant sous la direction de M. le Professeur Leulier, étudia l'halogénéation des acides oxy-benzoïques et obtint des dérivés chlorés et bromés mono et bi-substitués.

Enfin, dans les mêmes conditions, Dinet (21) put obtenir des dérivés tri-halogénés du phénol, le bromo- β -naphtol, ainsi que la bromuration des deux naphtylamines. Il étudia aussi les réactions très complexes obtenues avec la quinoléine. Enfin, il prépara les dérivés monobromés de deux de ses éthers: l'anesthésine et le scuroforme. Par la suite, il obtint encore le dérivé monobromé de l'acide para-aminobenzoïque.

En résumé, les recherches sur les applications de l'halogénéation par le mélange hydracide-eau oxygénée ont porté, parmi les corps cycliques, sur des phénols, des phénols nitrés, des acides aminés, des amines nitrées et acétylées, et sur certains corps hétérocycliques: l'isatine, l'antipyrine, la quinoléine.

Parmi ces derniers, déjà, en 1923, M. le Professeur Leulier avait porté ses efforts du côté de la pyridine et des alcaloïdes, mais il avait obtenu des réactions complexes, qui n'ont été élucidées que par la suite. La

méthode préconisée permet, en effet, d'envisager d'assez grandes possibilités pour l'halogénéation des alcaloïdes, corps très sensibles à l'action des halogènes qui figurent à la base de leurs principaux réactifs précipitants : R. de Bouchardat donnant des periodures d'où l'alcaloïde peut être régénéré, R. de Dittmar (solution d'iodure de potassium et de nitrite de soude dans l'acide chlorhydrique), sels doubles halogénés, eau de chlore, eau de brome.

De fait, les noyaux constitutifs des alcaloïdes ont déjà fourni un certain nombre de dérivés halogénés : les quinoléines, le phénanthrène offrent sous ce rapport de grandes possibilités de substitution. La pyridine, la tropinone, le tropane, quoique moins aisément substituables, ne sont cependant pas réfractaires à l'action des halogènes.

Il semble que les dérivés des alcaloïdes les plus nombreux et les plus faciles à préparer soient les dérivés iodés. A peu près tous les alcaloïdes donnent des sels doubles avec les réactifs iodurés et peuvent, en outre, fixer un assez grand nombre d'atomes d'iode par addition, donnant des periodures très insolubles, mais assez fragiles.

Le brome donne des dérivés analogues (perbromures), mais on obtient aussi des dérivés de substitution quelquefois assez nombreux et pouvant présenter des cas d'isomérisie.

Quant au chlore, s'il donne un certain nombre d'alcaloïdes chlorés, il semble cependant réagir moins facilement.

En général, l'iode donne plutôt des dérivés d'addition.

Le brome donne à la fois des produits d'addition et de substitution. Le chlore semble moins actif et aurait plutôt tendance à ne produire que des substitutions.

Devant ces possibilités assez grandes de réaction, il était donc intéressant d'appliquer aux alcaloïdes la méthode d'halogénéation déjà si féconde pour nombre de corps aromatiques. En particulier, le brome par la facilité avec laquelle il réagit et aussi par la douceur avec laquelle on peut produire son dégagement par l'eau oxygénée était tout indiqué pour servir aux premiers essais.

Et de fait, en 1924, M. le Professeur Leulier l'appliquant, à la demande de M. le Professeur Morel, à quelques alcaloïdes obtint :

- 3 bromés de morphine (dont 2 cristallisés),
- 1 bromé d'héroïne,
- 1 bromé de cocaïne,

et, parmi les anesthésiques locaux :

- 1 bromé de novocaïne.

Par la suite, il prépara un bromé de quinine.

Dans notre travail, nous nous sommes proposés d'étudier ces dérivés préparés par la méthode de Leulier. Nous avons pu y joindre, par application de la même méthode :

- 1 bromé d'atropine,
- 1 bromé de strychnine,
- 1 bromé de spartéine.

Nous nous sommes efforcés, par les dosages de brome et la détermination des principales constantes physiques, d'identifier les produits obtenus avec les dérivés déjà

connus, ou, lorsqu'ils étaient trop différents, de les caractériser le plus possible.

Enfin, pour les dérivés monobromés de la morphine et de l'héroïne, parfaitement cristallisés, et assez solubles, nous avons pu procéder à des essais de toxicité.

Dans un dernier chapitre, nous avons placé les dérivés bromés de la novocaïne, qui furent plus particulièrement étudiés au double point de vue du pouvoir anesthésique et de la toxicité.

PRÉLIMINAIRES

1. — Réactifs.

ACIDE BROMHYDRIQUE. — Nous avons employé deux concentrations différentes : tantôt une solution légèrement plus concentrée que la solution officinale : 13,90 %, tantôt une solution concentrée de $D=1.452$, titrant 61,69 de HBr %.

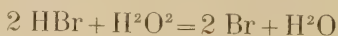
EAU OXYGÉNÉE. — Pour ce réactif aussi, nous avons employé deux solutions différentes : la plupart du temps, c'est une solution à 2 gr. 218 de H_2O_2 pour 100 centimètres cubes, voisine du titre de la solution officinale, mais dans quelques cas particuliers, nous avons eu recours au perhydrol, eau oxygénée à 100 volumes, contenant 30 grammes de H_2O_2 pour 100 et plus ou moins dilué.

ALCALOÏDES. — En principe, ce sont les bases cristallisées que nous avons utilisées, mais il a été souvent possible de les remplacer par les bromhydrates et chlorhydrates. Lorsque la base de l'alcaloïde est liquide, nous la préparons extemporanément en précipitant la solution aqueuse d'un sel (sulfate ordinairement) par une quantité calculée de soude $\text{N}/10$, puis nous redissolvons les gouttelettes huileuses dans la quantité nécessaire d'acide bromhydrique.

2. — Réaction.

Pour soumettre un alcaloïde à l'action du mélange $\text{HBr} + \text{H}^2\text{O}^2$, il faut d'abord le dissoudre convenablement. Si nous partons de la base cristallisée, nous la dissolvons dans un peu d'eau distillée additionnée de la quantité nécessaire d'acide bromhydrique, déterminée par le calcul. Dans le cas des chlorhydrates et bromhydrates, la dissolution n'offre aucune difficulté ; nous la faisons ordinairement dans l'eau oxygénée du mélange réactionnel. Lorsque nous ne disposons que d'un sel non haloïde (sulfate, nitrate), nous procédons à la précipitation de la base et à sa redissolution dans l'acide bromhydrique, ainsi que nous l'avons indiqué plus haut.

Nous additionnons alors la solution d'une quantité d'eau oxygénée largement suffisante pour obtenir la décomposition de tout l'acide bromhydrique que nous nous proposons d'ajouter. Celui-ci, en effet, doit être employé en quantité calculée (ordinairement, nous calculons un dégagement d'un atome de brome pour une molécule d'alcaloïde). Si la dilution du mélange n'est pas trop grande, la réaction de décomposition :



est quantitative.

La plupart du temps, il y a avantage à réserver la quantité prévue d'HBr et à ne l'ajouter au mélange que par petites portions. On évite ainsi des dégagements trop brusques qui aboutissent souvent à des produits visqueux mal définis. Sous l'influence de la réaction, le mélange se trouble lentement, par précipitation du produit halo-

géné ; dans certains cas, le produit précipite à l'état cristallisé. La solution jaunit vers la fin, signe d'un excès de brome. Lorsque le précipité ne semble plus augmenter de volume et que le mélange conserve une teinte jaune, on peut considérer la réaction comme terminée. Le produit est alors recueilli sur filtre, lavé à l'eau distillée froide jusqu'à absence de réaction acide et séché dans le vide sulfurique. Les eaux-mères sont conservées, car parfois la réaction se poursuit encore quelque temps.

Mais il arrive souvent que même après l'addition de toute la quantité d'acide bromhydrique prévue, aucune modification ne survient dans le milieu ; tout au plus apparaît-il une très légère teinte jaune. C'est que, ordinairement, la quantité d'acide bromhydrique prévue n'était pas suffisante.

Après avoir frotté énergiquement les parois du récipient, pour s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un phénomène de sursaturation, il faut ajouter de nouvelles quantités d'acide bromhydrique et aussi de H^2O^2 , peu à peu, en observant les phénomènes. A un moment donné, la réaction se déclanche. On la laisse se poursuivre et l'on recueille le produit. Dans les eaux-mères, on pourra continuer de nouvelles additions de réactifs jusqu'à ce que la réaction semble terminée. On déterminera ainsi par expérience quelles sont les quantités minima de réactifs nécessaires à l'obtention d'un dérivé halogéné.

Il est bon aussi de se rendre compte de l'influence des proportions relatives de HBr et de H^2O^2 . Pour cela, on peut faire une série d'essais avec des proportions variables de ces réactifs : depuis un excès de HBr jusqu'à un excès de H^2O^2 . Ordinairement, ce sont les essais com-

portant une assez forte dilution dans H_2O^2 qui donnent les réactions les plus lentes et les produits les mieux définis.

Toutefois, la présence d'un excès parfois assez important de H_2O^2 pouvait permettre d'envisager dans certains cas la formation possible d'aminoxydes d'alcaloïdes. Ces corps, dénommés aussi gènalcaloïdes, se préparent, en effet, par action de H_2O^2 sur les bases alcaloïdiques ; mais en nous reportant aux conditions de formation décrites par les auteurs qui ont préparé les aminoxydes (Wäckernagel et Wollfenstein (71), Freund et Speyer (24), Valeur et Luce (67), Speyer et Becker (64), M. et M. Polonovski (48, 50), nous constatons que les conditions de formation de ces gènalcaloïdes sont très différentes de celles réalisées dans nos préparations. En effet, pour obtenir un aminoxyde, il faut généralement employer de l'eau oxygénée concentrée (30 %) laquelle, dans beaucoup de cas, doit réagir à la température du bain-marie. Or, la concentration en H_2O^2 dans nos milieux réactionnels ne dépasse jamais 2 %. L'eau oxygénée à 30 % n'a été utilisée que pour la production d'un bromé de quinine, mais à froid, et se trouvait totalement détruite par un excès de HBr .

Quoi qu'il en soit, nous avons voulu, sur les conseils de M. le Professeur Morel, nous assurer de l'absence de toute réaction d'aminoxyde dans les produits obtenus. Pour cela, deux méthodes ont pu être utilisées : la première, très générale, est basée sur la production d'un éther sulfaminique par fixation de SO^2 à froid sur la fonction aminoxyde. Cet éther, saponifié à la température du bain-marie, régénère l'alcaloïde en libérant de

l'acide sulfurique que l'on caractérise par la précipitation en sulfate de baryte (M. et M. Polonovski). Cette réaction, appliquée suivant la technique de M. et M. Polonovski, aux dérivés bromés de la morphine, de l'héroïne, de l'atropine, n'a permis de caractériser aucun éther sulfaminique alors que, essayée sur un peu de génatropine, préparée selon la méthode des mêmes auteurs, elle s'est montrée nettement positive.

D'après les publications de M. et M. Polonovski, nous avons essayé une deuxième méthode, afin de confirmer l'absence de la fonction aminoxyde dans le cas particulier d'alcaloïdes N-méthylés. Un aminoxyde d'alcaloïde N-méthylé soumis, en effet, à l'action de l'anhydride acétique perd son atome d'oxygène aminoxydique pour donner naissance à un dérivé acylé. Le groupement méthyle se libère en donnant du formol (M. et M. Polonovski). C'est cette production de formol que nous n'avons pas constatée sur nos produits malgré l'application des réactions très sensibles et spécifiques de cet aldéhyde. Nous nous sommes assurés aussi de l'absence d'acide formique dans les produits de la réaction ; cet acide aurait pu se trouver en assez grande quantité par suite des transformations que ferait subir à la majeure partie du formol le grand excès d'anhydride acétique.

Cette constatation se fait très facilement d'après la technique suivante : le produit à essayer est introduit dans un petit ballon avec un grand excès d'anhydride acétique. Un tube à dégagement traverse le bouchon du ballon et plonge dans une petite quantité d'eau distillée (1). Après avoir laissé les réactifs en contact à froid

(1) Un appareil de Baubigny et Chavanne, de dimensions réduites, convient parfaitement pour cette opération.

pendant plusieurs heures, on porte le ballon à la température du bain-marie pendant une heure environ. Sur la liqueur contenant les produits volatils on opère les deux essais suivants :

1° La recherche du formol par la réaction de Voisenet (E. Voisenet, 68).

2° La recherche de l'acide formique par dissolution de résorcine dans la liqueur et contact avec l'acide sulfurique concentré (Krauss et Tampke, 1). Sur le résidu du ballon, on peut, après avoir saturé d'eau l'excès d'anhydride acétique, répéter les mêmes essais.

Avec la génatropine, la réaction d'acylation ainsi pratiquée nous a permis de caractériser très nettement le formol et surtout l'acide formique dans le distillat ; le résidu présentait aussi très nettement la réaction de l'acide formique. L'atropine pure, par contre, n'a donné aucune de ces réactions. Quant au bromé d'atropine, le seul parmi nos produits N-méthylés qui aurait pu subir la transformation par H^2O^2 , il s'est montré exempt d'aminoxyde, ainsi que le résultat négatif dans la recherche de son éther sulfaminique nous l'avait déjà montré.

Par l'application de ces deux méthodes de caractérisation de la fonction aminoxyde, méthodes dont l'une est très générale et l'autre, particulière aux alcaloïdes N-méthylés, nous avons pu écarter l'hypothèse d'une réaction secondaire de l'eau oxygénée du mélange réactionnel. Aussi, nous semble-t-il bien possible d'affirmer que, *dans les conditions de dilution employées pour H^2O^2* , la réaction de Leulier, appliquée aux alcaloïdes, ne produit qu'une bromuration sans qu'il y ait production de géalcaloïde.

3. — Méthodes.

Les réactions donnent tantôt des produits cristallisés, tantôt des produits amorphes. Dans tous les cas, nous nous sommes efforcés de purifier le produit brut par recristallisation. Pour les dérivés de la morphine, de l'héroïne et de la novocaïne, très solubles à chaud et peu à froid, l'opération est facile. Pour d'autres dérivés cristallisés (atropine, cocaïne) les solvants ont une action hydrolysante qui empêche la recristallisation. Enfin, pour la plupart des produits amorphes, nous avons échoué dans cette opération.

Lorsque la recristallisation était impossible, nous nous contentions d'un lavage prolongé au chloroforme, afin d'éliminer le brome libre qui pouvait encore adhérer aux produits. Le chloroforme employé était au préalable agité plusieurs fois avec une solution saturée de bi-carbonate de soude pour enlever les produits chlorés acides susceptibles de dégager le brome combiné, puis lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée. Les produits étaient mis au contact du chloroforme dans un poudrier et agités pendant environ une heure, en renouvelant le chloroforme de temps en temps. Finalement, ils étaient séchés rapidement dans le vide sulfurique.

Le produit ayant été ainsi purifié (par recristallisation ou par lavage), nous déterminons le point de fusion, d'abord au bloc de Maquenne, puis au bain d'huile, en tube capillaire, en corrigeant le chiffre trouvé, dans ce dernier cas, au moyen des tables de Rimbach (73). Certains corps ont un point de fusion net ; quelques-uns charbonnent sans fondre.

Ayant ainsi réuni le plus possible de garanties pour la pureté de notre produit, nous le soumettons à l'analyse. Celle-ci débute par un ou plusieurs dosages du brome total (parfois avant et après purification).

1° Dosage du brome total

Modification de la méthode de Baubigny et Chavanne

Pour les dosages d'halogène, nous avons utilisé la méthode de Baubigny et Chavanne, suivant la technique décrite par les auteurs (2 et 3). Cependant, avec les prises d'essai utilisées : 0 gr. 20 à 0 gr. 30, la destruction de la matière organique a toujours dû être poussée pendant un laps de temps assez long (1 h. 30 en moyenne). Cette destruction terminée, les boules à absorption de l'appareil étaient vidées et rincées par aspiration au moyen de la trompe, et dans les liqueurs ainsi recueillies, après addition de $\text{NO}^3 \text{ Ag N}/10$, acidification par l'acide nitrique et ébullition suffisante, le dosage de HBr formé était terminé par la méthode de Charpentier-Volhard.

Ainsi utilisée, la méthode de Baubigny et Chavanne nous a toujours donné d'excellents résultats ; cependant, à plusieurs reprises, nous nous sommes trouvés en présence de faibles quantités de produits (0 gr. 30 à 0 gr. 50) obtenus par recristallisations ou opérations diverses effectuées sur des quantités de matière primitive nécessairement limitées (les quantités d'alcaloïdes mises en œuvre étant assez restreintes). Afin de nous rendre compte de la teneur en brome de ces produits, tout en conservant

un échantillon, il nous a semblé intéressant de pouvoir réduire les prises d'essai jusqu'à 5 centigrammes environ; cette réduction des prises d'essai s'accompagnant d'une modification du volume de l'appareil de Baubigny et Chavanne et de précautions spéciales dans la technique.

Il ne s'agissait nullement d'utiliser les micro-méthodes (micro-Carius de Donnau, ou micro-dosage des halogènes par la méthode de Pregl (72), utilisant la combustion de la substance dans un tube et dirigeant les vapeurs d'halogène sur des billes de verre imprégnées de solution saturée de sulfite de soude), le matériel et la pratique nécessaires pour ces opérations nous faisant complètement défaut, et, par ailleurs, la nécessité ne s'en faisant pas sentir. Nous nous proposons simplement d'utiliser l'appareil de Baubigny et Chavanne pour des prises d'essai de l'ordre de 5 centigrammes.

A cet effet, nous avons fait construire, sur les indications de M. le Professeur Morel, une copie de l'appareil classique avec réduction au tiers en volume. Le ballon est d'une capacité de 30 à 40 centimètres cubes seulement et il suffit de 10 centimètres cubes de solution alcaline de sulfite de soude pour garnir les boules à absorption.

Partant de prises d'essai de l'ordre de 5 centigrammes, utilisant une liqueur de nitrate d'argent N/50, nous avons fait le calcul des erreurs :

1° *Erreur de 1/20 de centimètre cube dans les mesures de volume :*

1/20 cc. de NO^3Ag N/50 = 0 gr. 00008 de Br.

$$\text{Erreur \%} : \frac{0,00008 \times 100}{0,05} = 0,16 \% \text{ en Br.}$$

2° Erreur de pesée de 1/10 de milligramme sur une prise d'essai de 5 centigrammes d'un corps renfermant 50 % de Br (cas le plus fréquent).

1/10 mg. d'erreur = 0 gr. 00005 de Br.

$$\text{Erreur \%} : \frac{0,00005 \times 100}{0,05} = 0,10 \% \text{ en Br.}$$

Ces causes d'erreur nous ont semblé suffisamment faibles pour permettre les applications auxquelles nous destinions cette méthode. Mais l'utilisation d'un appareil de dimensions réduites et l'entraînement complet de petites quantités de brome ont nécessité quelques perfectionnements au dispositif pour la combustion. Tout d'abord, nous avons dû remplacer le tube porte-substance forcément réduit par une petite nacelle en Pyrex, car l'acide sulfurique, visqueux, pénétrait mal dans le faible orifice du tube et la substance restait longtemps inattaquée.

Puis, sur les indications de M. le Dr Chambon, nous avons organisé un barbotage d'air dans l'appareil pendant toute la destruction. Le brome est ainsi entraîné très rapidement et le temps de l'opération très réduit. Ce barbotage est obtenu par aspiration à l'extrémité du tube de l'absorbeur, au moyen d'un flacon de Mariotte. Le tube plongeur de l'appareil de Baubigny et Chavanne, par lequel se fait la rentrée d'air, est précédé d'un flacon laveur contenant un peu de solution alcaline de sulfite de soude, afin d'éliminer les gaz halogénés si communs dans l'atmosphère des laboratoires.

La précaution prise pour la purification de l'air doit s'observer aussi en ce qui concerne les réactifs : bichromate, acide sulfurique, acide nitrique doivent être rigou-

reusement exempts de chlore. Par contre, il nous a été très difficile de trouver une soude rigoureusement exempte d'halogène, pour la préparation de la liqueur alcaline. Nous avons préféré préparer une assez grande quantité de cette liqueur alcaline, doser les halogènes contenus dans 10 centimètres cubes et, après nous être assurés, par un dosage à blanc, qu'il n'existait pas d'autre cause d'erreur, introduire dans nos calculs la correction nécessaire (en observant la précaution, évidemment, d'utiliser toujours 10 centimètres cubes exactement mesurés dans les boules à absorption).

En introduisant cet ensemble de modifications dans l'appareillage habituel, nous avons pu exécuter les dosages d'après la technique suivante :

La substance ayant séjourné une heure dans le vide sulfurique et la nacelle ayant été desséchée à 100°, on pèse environ 5 centigrammes de substance (avec la précision de 1/10 de milligramme). Les boules de l'appareil ont été garnies au préalable de 10 centimètres cubes de liqueur alcaline exactement mesurés et le ballon contient 25 centimètres cubes environ d'acide sulfurique renfermant 5 grammes de bichromate de potasse qu'il faut dissoudre à chaud.

La nacelle est alors introduite dans le ballon et l'appareil bouché immédiatement. On place le ballon dans un bain d'huile et relie les tubulures respectivement au flacon de Mariotte et au flacon laveur. Le bain d'huile est chauffé progressivement à 140° et le barbotage, établi à raison d'une bulle par seconde. L'opération dure vingt à vingt-cinq minutes environ.

La destruction terminée, on retire le ballon du bain

d'huile, laisse barboter encore cinq minutes, puis débarrassant l'appareil du système de barbotage, on relie l'appareil à absorption par un tube de caoutchouc court à un Erlenmeyer de 250 centimètres cubes, muni d'un bouchon à deux tubulures; l'une de ces tubulures est reliée à l'appareil, l'autre à la trompe à vide. Il suffit alors de séparer l'absorbeur du ballon à combustion et de faire fonctionner la trompe pour transvaser rapidement et sans pertes dans l'Erlenmeyer tout le liquide alcalin. Par le bouchon rodé, on introduit quatre fois 10 centimètres cubes d'eau distillée pour le lavage. Dans les 50 à 60 centimètres cubes de liquide alcalin ainsi recueillis, le bromure est précipité par 25 centimètres cubes de solution N/50 de nitrate d'argent; puis, après avoir fortement acidifié par 10 centimètres cubes d'acide nitrique concentré, on porte à l'ébullition jusqu'à rassemblement complet. On laisse refroidir, additionne de 5 centimètres cubes de solution saturée d'alun de fer ammoniacal et dose le nitrate d'argent en excès par une liqueur de sulfocyanate d'ammonium N/50 rigoureusement ajustée. Il est bon, pour mieux apprécier le virage, de comparer avec un témoin obtenu en versant 10 centimètres cubes plus une à deux gouttes de solution de sulfocyanate d'ammonium N/50 dans 10 centimètres cubes de NO_3Ag N/50 contenant de l'alun de fer et dilués dans la même quantité d'eau.

La méthode a été essayée par une série de dosages sur du tribromophénol; l'échantillon était très bien cristallisé et donnait le point de fusion théorique, soit $+95^\circ \text{C}$.

1° Avec tube porte-substance et sans barbotage :

Substance	0 gr. 0545.
NO ³ Ag N/50.....	23 cc. 83.
Br correspondant.....	0 gr. 0387.
Br % trouvé.....	71,00 %.
Br % calculé p. C ⁶ H ² Br ³ OH....	72,51 %.
Erreur	—1,51 %.

2° Mêmes conditions (destruction : 1 heure) :

Substance (faible prise d'essai).	0 gr. 0283.
NO ³ Ag N/50.....	12 cc. 77.
Br correspondant.....	0 gr. 02043.
Br % trouvé.....	72,19 %.
Br % calculé.....	72,51 %.
Erreur	—0,32 %.

3° Avec nacelle, sans barbotage

(destruction : 25 minutes) :

Substance	0 gr. 0529.
NO ³ Ag N/50.....	23 cc. 56.
Br correspondant.....	0 gr. 0376.
Br % trouvé.....	71,25 %.
Br % calculé.....	72,51 %.
Erreur	—1,26 %.

4° Avec nacelle et barbotage (destruction 1/2 heure):

Substance	0 gr. 0414.
NO ³ Ag N/50.....	18 cc. 93.
Br correspondant.....	0 gr. 3029.
Br % trouvé.....	73,17 %.
Br % calculé.....	72,51 %.
Erreur	+0,66 %.

5° *Mêmes conditions (destruction : 1/2 heure) :*

Substance	0 gr. 0432.
NO ³ Ag correspondant.....	19 cc. 82.
Br correspondant.....	0 gr. 0317.
Br % trouvé.....	73,41 %.
Br % calculé.....	72,51 %.
Erreur	+0,90 %.

6° *Essai de limite de destruction en 1/4 d'heure :*

Substance	0 gr. 0598.
NO ³ Ag N/50.....	26 cc. 69.
Br correspondant.....	0 gr. 04288.
Br % trouvé.....	71,70 %.
Br % calculé.....	72,51 %.
Erreur	—0,81 %.

Nous pensons qu'avec des prises d'essai de l'ordre de 5 centigrammes en 1/2 heure au plus de destruction (soit environ 1 heure pour l'opération complète), il est possible de doser le brome à moins de 1 % près sur un corps en renfermant environ 72 %. Ces conditions pouvant s'appliquer à la plupart des alcaloïdes halogénés que nous avons étudiés (teneur en brome : 40 à 60 %), cette modification de la méthode de Baubigny et Chavanne nous a semblé intéressante pour quelques-unes de nos investigations.

2° Dosage de l'acide bromhydrique salifié

Lorsque le produit est soluble dans l'eau sans décomposition, nous utilisons la méthode de Mohr, laissant de côté la méthode de Charpentier-Volhard, afin de ne pas introduire d'acide nitrique capable de dégager un peu de brome combiné.

Dans le cas de produits insolubles dans l'eau, nous avons eu parfois recours à la méthode préconisée par Léger (33), pour les sels d'alcaloïdes en général. Cette méthode utilise l'inactivité des bases alcaloïdiques vis-à-vis de la phtaléine du phénol, propriété qui permet, en se servant de cet indicateur, de déplacer exactement ces bases par la soude N/10. La méthode est applicable même à des sels insolubles, simplement mis en suspension dans l'alcool.

3° Dosage du brome d'addition

Dans certains cas, le brome peut se fixer sur la molécule de l'alcaloïde en donnant des produits d'addition. Ainsi combiné, il possède la propriété de dégager une quantité équivalente d'iode d'une solution d'iodure de potassium. Cette propriété a été utilisée par Kippenberger (30), Christensen (14), Corriez (19) pour l'étude d'un certain nombre de dérivés alcaloïdiques bromés. Nous nous sommes en général conformés à la technique utilisée par Corriez : la prise d'essai est triturée avec 1 gr. 50 environ d'iodure de potassium et 15 centimètres cubes d'eau. Le précipité de periodure d'alcaloïde formé est redissous dans 60 centimètres cubes de solution d'hyposulfite de soude N/10 et l'excès d'hyposulfite, dosé par l'iode N/10.

4° Dosage du brome dégagé par hydrolyse

Pour quelques-uns de nos produits, le simple contact de l'eau suffit à libérer certains atomes de brome. Pour doser ce brome dégagé par hydrolyse, nous plaçons la prise d'essai finement pulvérisée en contact avec un

grand volume d'eau et laissons la réaction se poursuivre lentement à froid. Lorsque tout le produit est entré en dissolution, on rassemble le brome dégagé avec un peu de chloroforme que l'on agite avec une solution d'iodure de potassium à 10 %. Il suffit alors d'ajouter de l'hypo-sulfite N/10 jusqu'à décoloration complète des deux couches aqueuse et chloroformique pour connaître la quantité de brome dégagée.

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION DE DÉRIVÉS BROMÉS DE QUELQUES ALCALOÏDES

1. — Préparation d'un dérivé bromé de la cocaïne.

Parmi les dérivés halogénés de la cocaïne, ce sont les dérivés bromés et iodés qui ont été les mieux étudiés.

Dans le Beilstein il n'y a qu'un dérivé chloré de signalé : c'est un dérivé monosubstitué dans le noyau de l'acide benzoïque.

L'action du brome sur la cocaïne est plus intéressante. L'évaporation de solutions de cocaïne et d'ecgonine avec un peu d'eau de brome donne des colorations particulières, variant par l'action ultérieure de l'acide sulfurique et permettant de distinguer ces deux alcaloïdes. C'est la réaction de Proelss (53) ; elle est due à l'action spécifique du brome, car les autres oxydants (eau de chlore, NO^3H , IO^3H) donnent des résultats très différents. Mais ce sont là plutôt des réactions de colorations.

En 1904, H. Siemsen (Chem. Centralblatt; 1904, 1, p. 58 et 162), remarqua que l'eau saturée de brome est un bon réactif précipitant de la cocaïne.

En 1906, A. W. K. de Jong (29) obtient par action du brome sur la cocaïne en solution dans le tétrachlorure de carbone : « une huile orangée qui, agitée avec de l'eau, cristallise lentement. La présence de HBr dans la solu-

tion du brome est nécessaire pour la formation de ce composé, comme il suit de l'analyse. Ces cristaux sont solubles dans l'acétate d'éthyle, insolubles dans l'eau et l'éther, peu solubles dans le tétrachlorure de carbone. Ils diminuent de volume à 75° et fondent à 85° ». Ayant fait l'analyse, il trouve 41,5 et 40,3 % de brome et leur attribue la formule : $C^{17}H^{21}Br^2O^4N.HBr$, où Br est en proportion de 44,15 %.

Poursuivant l'étude de ce composé, il remarque qu'il perd facilement du brome. Par échauffement avec l'eau, il se dissout lentement ; le brome se dégage et il reste du bromhydrate de cocaïne. Il constate enfin que la présence de HBr est nécessaire et que l'addition de cet acide augmente la sensibilité de la réaction. La cinnamyl-cocaïne semble aussi se comporter de la même manière.

Parmi les dérivés iodés, signalons l'iodhydrate de bi-iodococaïne, analogue au produit précédent, préparé en 1901 par Garsed et Collie, (26).

M. le Professeur Leulier, ayant fait réagir le mélange $HBr + H^2O^2$ sur le chlorhydrate de cocaïne, éprouva beaucoup de difficultés pour obtenir un corps défini. Si le dégagement de brome est un peu rapide ou si le mélange s'échauffe, même légèrement, on aboutit à des huiles plus ou moins visqueuses. Il a fallu utiliser un mélange réactif dilué, dont la formule, déterminée par M. le Professeur Leulier, est :

Chlorhydrate de cocaïne.....	1 gr.
H^2O^2 (2,10 % de H^2O^2).....	50 gr.
HBr à 1/10.....	10 gr.

« La liqueur jaunit, se trouble, et il se fait un précipité cristallin, jaune. Recueilli après quatre jours de contact

et lavé jusqu'à absence de réaction acide au tournesol ».

Ce mélange, utilisé à plusieurs reprises par la suite, nous a toujours donné un produit très bien cristallisé. C'est une poudre finement cristalline, jaune orangé.

Au bain d'huile, par chauffage progressif, ce corps fond à 130°, en un liquide d'un beau rouge. Exposé quelque temps à l'étuve à 100°, il se caramélise lentement. Il est très peu soluble dans l'eau, mais en chauffant, il peut être dissous complètement. La solution est jaune d'or et répand une forte odeur de brome ; agitée avec du chloroforme, elle lui cède toute sa coloration. Si l'on évapore cette solution dans le vide sulfurique, sans l'avoir traitée par le chloroforme, on obtient une laque transparente rose-violacée. L'éther acétique dissout très facilement le produit.

ANALYSE. — Le dosage de l'eau de cristallisation est impossible par suite de l'action décomposante de la chaleur.

Brome total :

Substance	0 gr. 1948.
NO ³ Ag N/10.....	10 cc. 7.
Br correspondant.....	0 gr. 0856.
Br % trouvé.....	43,94 %.
Br % calc. p. C ¹⁷ H ²¹ Br ² O ⁴ N.HBr	44,15 %.

La recristallisation du produit présentant de grandes difficultés, nous l'avons longuement lavé au chloroforme et procédé à un nouveau dosage de brome :

Substance	0 gr. 2085.
NO ³ Ag N/10.....	11 cc. 4.
Br correspondant.....	0 gr. 0912.
Br % trouvé.....	43,74 %.
Br % calculé.....	44,15 %.

Acide bromhydrique salifié. — Le produit a été dissous à chaud dans 150 centimètres cubes d'eau et la solution refroidie, agitée avec du chloroforme pour la débarrasser du brome dégagé :

Substance	0 gr. 1814.
NO ³ Ag N/10.....	3 cc. 3.
Br correspondant.....	0 gr. 0264.
Br % (de HBr).....	14,55 %.
Br % calculé pour 1 HBr.....	14,71 %.

Dosage du brome dégagé par hydrolyse (à froid) :

Substance	0 gr. 4207.
Hyposulfite N/10.....	15 cc. 1.
Br correspondant.....	0 gr. 1208.
Br % trouvé.....	28,71 %.
Br % calculé pour 2 Br.....	29,42 %.

Le produit obtenu est donc un dérivé tribromé de la cocaïne que les différents dosages de brome effectués nous permettent de schématiser sous la formule :



Ce produit serait identique à celui obtenu par de Jong. Il nous faut cependant observer la grande différence des points de fusion : 85° pour de Jong, 130° pour notre produit. Malgré la concordance des teneurs en brome et de l'ensemble des autres propriétés, il y a là cependant un point qui nous oblige à quelques réserves.

2. — Préparation d'un dérivé bromé de l'atropine.

Parmi les dérivés halogénés de l'atropine, nous n'avons eu connaissance que de dérivés iodés décrits par Gordin et Prescott (27). Ces auteurs ont obtenu des periodures renfermant une forte proportion d'iode d'addition. Ces composés s'obtiennent facilement par action directe de l'iode au sein du chloroforme ou d'une solution aqueuse d'iodure de potassium sur l'atropine base ou ses sels. Ils perdent très facilement l'iode qu'ils ont fixé par addition et le laissent doser par l'hyposulfite de soude.

Nous avons entrepris de faire agir le brome sur l'atropine par l'intermédiaire du mélange $\text{HBr} + \text{H}^2\text{O}^2$. Un premier essai avait été fait sur une faible quantité (0 gr. 20) de sulfate d'atropine. Nous avons placé dans un tube :

Sulfate d'atropine.....	0 gr. 20.
Eau distillée.....	8 cc.
HBr concentré.....	6 gouttes.
H^2O^2	4 cc.

Après 12 heures, aucune modification n'étant survenue, nous avons ajouté 6 gouttes d'HBr ; après 16 heures, idem: nous ajoutons encore 4 centimètres cubes de H^2O^2 et 6 gouttes d'HBr ; des cristaux rouges se forment en abondance et la liqueur jaunit. Nous ajoutons encore une dernière fois 4 centimètres cubes de H^2O^2 et 6 gouttes d'HBr. Au bout de 48 heures, les cristaux sont filtrés, lavés et séchés (ils sont parfaitement secs).

Nous reprenons alors cet essai sur un gramme de sulfate d'atropine, en tenant compte de toutes les quan-

lités de réactifs ajoutées successivement ; la formule de préparation est alors :

Sulfate d'atropine.....	1 gr.
Eau distillée.....	60 cc.
HBr concentré.....	6 cc.
H ² O ² (perhydrol).....	6 cc.

La cristallisation rouge se produit presque immédiatement, mais le produit n'a pu être desséché ; bien que cristallisé, il est toujours resté poisseux.

Nous avons alors entrepris d'autres essais en utilisant une formule de préparation analogue à celle employée pour le chlorhydrate de cocaïne et en substituant l'atropine base au sulfate. La formule, calquée sur celle de la préparation du bromé de cocaïne, était :

Atropine base.....	1 gr.
HBr 1/10 (q. s. p. dissoudre) ..	2 cc.
H ² O ²	50 cc.
HBr 1/10	7 cc. 25.

Au bout de 18 heures, aucune réaction ne s'est produite ; le liquide n'est même pas coloré en jaune. Nous ajoutons à nouveau 7 cc. 25 d'HBr ; un trouble homogène apparaît, et 4 heures après, nous constatons la présence des premiers cristaux rouges. Nous laissons trois jours en contact, puis le précipité est recueilli, lavé et séché dans le vide sulfurique : il pèse 0 gr. 40 ; c'est un amas de cristaux rouges agglomérés par un enduit poisseux.

La meilleure formule de préparation nous semblant être la première, car seule elle a donné des cristaux très nets, c'est elle que nous mettons en œuvre sur une plus

grande quantité, en prenant la précaution cependant d'ajouter l'acide bromhydrique peu à peu. Nous partons cette fois de l'atropine-base préparée extemporanément par action de la soude sur le sulfate d'atropine, bien que ce dernier sel ait semblé se comporter de la même façon que la base.

La formule est:

Sulfate d'atropine.....	4 gr.
Eau distillée.....	200 cc.
NaOH (N).....	12 cc.
HBr concentré.....	16 cc.
H ² O ² (perhydrol).....	25 cc.

La réaction est menée lentement en ajoutant de l'acide bromhydrique par petites quantités, toutes les demi-heures. Au bout de trois jours, le précipité est filtré, lavé, séché dans le vide. Il pèse 4 gr. 05. Il est constitué d'aiguilles assez grosses, non poisseuses, d'un rouge foncé très vif.

Au bloc de Maquenne, ce produit charbonne et devient pâteux vers 95°, mais si l'on prend le point de fusion en tube capillaire, au bain d'huile, on n'observe pas de décomposition et, à 129°5, le corps fond brusquement en un liquide rouge non pâteux.

Au contact de l'eau ou de l'alcool, le produit se dissout, très lentement à froid, beaucoup plus rapidement à chaud, et la solution de teinte orangée sent fortement le brome; elle cède d'ailleurs entièrement sa coloration au chloroforme. Nous nous trouvons en présence d'un phénomène analogue à celui que nous avons constaté pour le bromé de cocaïne.

Dans le chloroforme, le produit est très peu soluble.

Dans l'éther acétique et l'éther ordinaire, il est insoluble. Son véritable solvant est l'acétone.

ANALYSE. — Il est impossible de doser l'eau de cristallisation, le produit ne supportant pas la température de 100° à l'air, ainsi que nous nous en sommes rendu compte par l'expérience du bloc de Maquenne.

Brome total :

Substance	0 gr. 2124.
NO ³ Ag N/10.....	13 cc. 40.
Br correspondant.....	0 gr. 1072.
Br % trouvé.....	50,47 %.
Br % calc. p. C ¹⁷ H ²³ Br ³ NO ³ .HBr	52,54 %.

Nous avons soumis le produit à un lavage prolongé au chloroforme, et, par dessiccation dans le vide sulfurique, dosé le brome:

Substance	0 gr. 2065.
NO ³ Ag N/10.....	13 cc. 5.
Br trouvé.....	0 gr. 1080.
Br % trouvé.....	52,30 %.
Br % calculé p. 4 Br.....	52,54 %.

Acide bromhydrique salifié. — (Méthode de Mohr). — Le produit est dissous dans l'eau chaude et la solution, après refroidissement, est débarrassée du brome libéré par agitation avec du chloroforme.

Substance	0 gr. 2117.
NO ³ Ag N/10.....	7 cc. 40.
Br correspondant.....	0 gr. 0592.
Br % (de HBr) trouvé.....	27,16 %.
Br % calculé p. 2 HBr.....	26,31 %.

Br libéré par hydrolyse: Le produit se comportant avec l'eau de la même façon que le dérivé de la cocaïne,

nous l'avons soumis à l'action de ce solvant suivant le même procédé. Le brome rassemblé par le chloroforme a été dosé :

Substance	0 gr. 2685..
Hyposulfite N/10.....	8 cc. 85.
Br correspondant.....	0 gr. 0708.
Br % trouvé.....	26,37 %.
Br % calculé p. 2 Br.....	26,27 %.

Cette action de l'eau nous permet de distinguer parmi les quatre atomes de brome fixés : deux atomes facilement libérés et deux autres dosables à l'état de HBr.

Bien que le produit ait fixé un atome de brome de plus que la cocaïne, nous pouvons le comparer en quelque sorte : il nous paraît que, là aussi, deux atomes sont surajoutés et qu'il suffit de l'action de l'eau pour les libérer. Cependant, la présence d'un atome décelable sous la forme de HBr est une différence très notable. Peut-être cet HBr supplémentaire n'est-il que le résultat de l'action de l'eau sur un troisième atome de brome surajouté.

3. — Préparation d'un dérivé bromé de la quinine.

Les alcaloïdes du quinquina donnent avec le brome un assez grand nombre de combinaisons bien étudiées. Les unes sont des combinaisons de substitution telles que la monobromoquinine, la monobromocinchonine ; la plupart sont des combinaisons d'addition ou bromures : dibromure de quinine $C^{20} H^{24} Br^2 N^2 O^2$, de cinchonine, de cinchonidine, préparés par Christensen (14). Ces dernières combinaisons donnent des sels, des bromhydrates en particulier et peuvent encore fixer deux atomes de brome supplémentaires. Les produits ainsi formés sont appelés perbromures. Le perbromure de la quinine est pour nous le plus intéressant. Sa formule serait : $C^{20} H^{24} Br^2 N^2 O^2 \cdot 2 HBr. Br^2$.

Christensen le prépare en dissolvant 12 gr. 60 de quinine base dans 100 centimètres cubes d'acide acétique à 90 %, contenant 12 grammes d'acide bromhydrique à 50 % ; cette solution est chauffée au bain-marie vers 60° et additionnée de 16 gr. 10 de brome. Par refroidissement lent et avec de grandes précautions, on obtient une poudre cristalline rouge orangé.

Le produit obtenu est soluble dans l'acide acétique à chaud sans décomposition. Dans l'eau et l'alcool, il libère deux atomes de brome que l'on peut doser par différentes méthodes : action sur une solution alcoolique d'iodure de potassium, action sur une liqueur titrée d'acide sulfureux et dosage en retour. Si l'on traite le produit par certains réducteurs (acide sulfureux, hyposulfite de soude, chlorure de zinc), les deux atomes de

brome surajoutés passent à l'état d'acide bromhydrique et, dans la solution, le nitrate d'argent permet de doser quatre molécules d'acide bromhydrique. Il y a donc deux groupes de deux atomes de brome nettement différents: les uns très stables, les autres faiblement combinés. Christensen admet que les deux atomes de brome faiblement combinés forment avec les deux molécules d'acide bromhydrique un ensemble qui pourrait être envisagé comme un acide perbromique; la constitution de ces dérivés se rapprocherait ainsi de celle des periodures.

Notons encore que le perbromure de cinchonine a été préparé de façon différente par Burczewski et Dziurzynski (9), en faisant simplement réagir le brome en solution sulfocarbonique sur une solution alcoolique de cinchonine. Ils obtiennent le dérivé $C^{19}H^{22}ON^2Br^2Br^2$ privé d'acide bromhydrique, mais portant cependant ses deux groupes d'atomes différents.

M. le Professeur Leulier fit réagir sur le bromhydrate de quinine le mélange suivant:

Bromhydrate de quinine.....	5 gr.
HBr (48 %).	20 cc.
Perhydrol	4 cc.

« On mélange les 20 centimètres cubes d'acide bromhydrique aux 5 grammes de bromhydrate de quinine. La dissolution est complète. Puis, goutte à goutte et en agitant vigoureusement, on ajoute le perhydrol. Chaque affusion donne un précipité jaune qui se dissout. Puis, à un moment donné (3 centimètres cubes de perhydrol), tout se prend en masse. On ajoute alors un peu d'eau distillée avant de continuer l'addition de l'eau oxygénée. »

Le produit obtenu est une poudre jaune orangé. Au bloc de Maquenne, elle charbonne vers 200°, sans fondre. Par un séjour prolongé à l'étuve à 100°, elle verdit légèrement, puis se transforme en un produit brun noir. Dans l'eau, ce produit est insoluble, mais, si l'on chauffe, il semble entrer en solution et la liqueur verdit rapidement jusqu'à devenir fortement fluorescente, si l'ébullition a été assez prolongée. L'acide acétique le dissout facilement surtout si l'on chauffe légèrement.

ANALYSE.

Dosage du brome total (deux dosages):

Substance	0 gr. 2303.
NO ³ Ag N/10.....	16 cc. 95.
Br correspondant.....	0 gr. 1356.
Br % trouvé.....	58,90 %.
Br %, calculé p. $C^{120}H^{121}Br^{12}N^{2}O^{2}$	
2 HBr.Br ²	59,55 %.

Substance	0 gr. 2414.
NO ³ Ag N/10.....	17 cc. 95.
Br correspondant.....	0 gr. 1436.
Br %, trouvé.....	59,48 %.
Br % calculé.....	59,55 %.

Brome faiblement combiné (technique Christensen). La prise d'essai a été dissoute dans une solution alcoolique d'iodure de potassium, puis l'iode dégagé, dosé par l'hyposulfite de soude N/10.

Substance	0 gr. 2718.
Hyposulfite N/10.....	6 cc. 60.
Br correspondant.....	0 gr. 0528.
Br % trouvé.....	19,42 %.
Br %, calculé pour 2 Br.....	19,85 %.

Brome faiblement combiné et acide bromhydrique salifié (technique Christensen). La prise d'essai a été agitée avec un peu de solution alcaline de Baubigny et Chavanne : le brome faiblement combiné est réduit en acide bromhydrique et l'alcaloïde portant encore deux atomes de brome précipite. Le mélange est filtré ; le filtrat est précipité par 25 centimètres cubes de solution N/10 de nitrate d'argent, puis acidifié par l'acide nitrique et bouilli jusqu'à clarification. Après refroidissement, l'excès de nitrate d'argent a été dosé par le sulfocyanate d'ammonium en solution N/10.

Substance	0 gr. 3121.
NO_3Ag N 10.....	15 cc. 05.
Br correspondant.....	0 gr. 1214.
Br % trouvé.....	38,87 %.
Br % calculé pour 4 HBr.....	39,70 %.

La méthode de Leulier a donc donné un dérivé jaune orangé, portant six atomes de brome, parmi lesquels deux semblent être faiblement combinés et peuvent être dosés en acide bromhydrique après réduction. Il semble bien que ce produit présente la composition et les caractères (solubilité dans l'acide acétique, action de l'eau bouillante, obtention d'un corps brun par la chaleur ou les alcalis) décrits par Christensen, pour le perbromure de quinine.

1. — Préparation d'un dérivé bromé de la spartéine.

La spartéine a fait l'objet de nombreuses études au point de vue de la fixation de l'iode et de l'acide iodhydrique en particulier.

Bernheimer (*Gazz. Chim. Ital.* 1883, p. 451), par action de l'iode sur la spartéine en solution dans l'éther, obtint le périodure de spartéine : $C^{15}H^{26}N^2I^3$, dont la formule fit l'objet de nombreux travaux ultérieurs. Demandré, Thèse Pharmacie, Lyon 1907 ; Linarix, Thèse Pharmacie, Paris 1909 ; Corriez, *Bull. Sc. Pharm.* 1912, t. 19, p. 533).

L. Corriez, attribuant à ce corps la formule $C^{15}H^{16}N^2I^2$, HI. fut amené, pour la confirmer, à montrer l'existence d'un perbromure de spartéine. Il le prépare en ajoutant peu à peu une solution de brome à 34 % à une solution de 5 grammes de spartéine dans 15 centimètres cubes d'acide bromhydrique concentré ; il se forme un précipité jaune, cristallisé, bien homogène que l'on peut purifier en le dissolvant dans une solution d'acide bromhydrique portée à l'ébullition, puis en laissant refroidir. Les cristaux obtenus fondent vers 193°. L'analyse faite par Corriez le conduit à la formule $C^{19}H^{26}N^2 \cdot 2 HBr \cdot Br^2 \cdot H^2O$.

Ayant fait agir le mélange $HBr + H^2O^2$ sur la spartéine, nous avons éprouvé beaucoup de difficultés pour l'obtention d'un produit sec : dans nombre d'essais nous avons obtenu des huiles ou des masses pâteuses rouges, qui se concrétiaient lentement en corps excessivement durs.

Ayant abouti à plusieurs de ces échecs dans quelques tentatives préliminaires, nous avons réalisé une série d'essais avec des proportions variables de réactifs. Les essais renfermant 2 p. d'HBr pour 1 p. de H^2O^2 ont donné des produits pâteux, rouges. A partir des proportions : 1 p. de HBr pour 10 p. de H^2O^2 , les résultats ont été meilleurs : on obtient des précipités jaunes se formant de plus en plus lentement.

Nous avons alors repris l'essai semblant donner les meilleurs résultats, en opérant sur le bromhydrate de spartéine, obtenu extemporanément par précipitation du sulfate par la soude et redissolution des gouttelettes huileuses dans l'acide bromhydrique du réactif. Les quantités d'acide bromhydrique employées étaient calculées pour fixer 2 Br sur la molécule. Aucune réaction ne s'est déclanchée : il a fallu ajouter peu à peu de nouvelles quantités de HBr et de H^2O^2 pour amener la formation du précipité.

Ayant modifié la formule par totalisation de toutes les nouvelles quantités de réactifs nécessaires pour obtenir la précipitation, nous avons renouvelé notre essai sur une plus grande quantité d'alcaloïde. La formule était :

Sulfate de spartéine.....	4 gr.
NaOH (N).....	20 cc. 8.
HBr concentré	18 cc.
H^2O^2	200 cc.

Le mélange des réactifs était fait lentement, en agitant. Au bout de 6 heures, nous avons trouvé une huile rouge, poisseuse, très abondante. Nous en avons conclu que l'addition des réactifs doit se faire très lentement et s'échelonner par petites portions sur un grand espace de temps.

Ayant renouvelé notre essai sur 5 grammes de substance, nous avons mis en réserve la quantité calculée d'acide bromhydrique, en ajoutant une petite quantité toutes les deux heures. Le précipité jaune s'est formé normalement. Au bout de huit jours, nous l'avons recueilli et lavé à l'eau froide jusqu'à absence de réaction acide. Il pesait seulement 1 gr. 90, mais était très volumineux.

Examiné au microscope, il paraît amorphe. Au bloc de Maquenne, il devient pâteux, après avoir fortement bruni, vers 125-130°. Par contre, en tube capillaire, au bain d'huile, par fusion instantanée, il devient brusquement huileux à 92° (point de fusion corrigé).

Insoluble dans l'eau, il est très soluble dans l'alcool à 96°, en tiédissant un peu. Il est très soluble dans l'acétone à froid et sa solution, au bout de peu de temps, devient fortement lacrymogène (probablement par formation de bromacétone). Par addition d'eau, elle louchit sans précipiter. Par évaporation, elle abandonne un produit jaune, fondant à la même température et paraissant constitué de grains très petits, au microscope. Nous avons essayé de le faire recristalliser suivant la technique indiquée par Corriez pour le perbromure de spartéme ; mais dans l'acide bromhydrique off. à chaud, il devient pâteux, rouge et ne se dissout plus.

ANALYSE.

Dosage de Br total :

Substance	0 gr. 1956.
NO ³ Ag N/10.....	15 cc. 50.
Br correspondant.....	0 gr. 124.
Br % trouvé.....	63,39 %.
Br % calculé p. C ¹⁵ H ²⁶ N ² Br ³ , 2 HBr.....	62,89 %.

Deuxième dosage :

Substance	0 gr. 2313.
NO ³ Ag N/10.....	18 cc. 25.
Br correspondant.....	0 gr. 146.
Br % trouvé.....	63,11 %.
Br % calculé.....	62,89 %.

Nous avons essayé le *dosage du brome d'addition*, suivant la technique indiquée par Corriez.

Une prise d'essai de 0 gr. 506 fut triturée au mortier avec 1 gr. 50 environ d'iodure de potassium et 15 centimètres cubes d'eau. Un précipité rouge de dérivé iodé se forma; le mélange fut alors versé dans un Erlenmeyer et additionné de 25 centimètres cubes d'hyposulfite N/10. Le précipité se redissout lentement en donnant une coloration rouge au mélange; nous avons ajouté de nouvelles quantités d'hyposulfite jusqu'à concurrence de 100 centimètres cubes. Non seulement le mélange ne s'est pas décoloré, mais la coloration s'est accentuée peu à peu jusqu'à prendre une magnifique teinte rouge violacé. Par suite de cette réaction inattendue, nous avons dû renoncer à ces procédés de dosage du brome surajouté.

Nous avons donc obtenu, par action de l'acide bromhydrique dilué en proportions convenables dans H²O², un corps jaune amorphe, fondant nettement vers 92° en une huile rouge, présentant une teneur en brome de cinq atomes pour une molécule de spartéine, semblant différer du perbromure décrit par Corriez. Cependant, étant donné son état amorphe et les difficultés rencontrées pour étudier la répartition du brome, nous ne saurions encore être trop réservés sur l'individualité de ce produit.

5. — Préparation d'un dérivé bromé de la strychnine.

Depuis longtemps, l'action des halogènes sur la strychnine est utilisée comme réaction de cet alcaloïde. La formation d'un précipité blanc de trichlorostrychnine, connue sous le nom de réaction de Pelletier, est utilisée sous de nombreuses formes différentes par beaucoup d'auteurs. Le Codex l'adopte en faisant agir une « addition abondante d'eau de chlore sur une solution de strychnine dans l'eau acidulée ». Le brome se comporte de façon analogue. Mais ces réactions ne sont qu'une utilisation d'un cas particulier de l'action des halogènes sur la strychnine, action extrêmement variée et dont l'étude a fait l'objet de nombreux travaux.

Les dérivés chlorés sont assez nombreux. On peut fixer depuis un jusqu'à quatre et même six atomes de chlore sur la molécule de la strychnine.

Parmi les dérivés bromés, qui nous intéressent plus particulièrement, nous devons distinguer les produits de substitution vraie : monobromo, dibromostrychnines, des produits d'addition que nous appellerons bromures (ceux-ci, toutefois, doivent rester distincts des véritables sels : bromhydrates, chlorhydrates, etc.).

Nous envisageons tout d'abord dans les produits de substitution ; la *monobromostrychnine* $C^{21} H^{21} Br N^2 O^2$, existant sous deux formes isomères : la forme α préparée par Shenstone (62) et par Beckurts (5), en 1885, et la forme β , obtenue par Löbisch et Schoop (41).

Shenstone et Beckurts obtiennent la forme α par deux techniques très légèrement différentes, mais utilisant

toutes deux l'action directe de l'eau de brome sur la strychnine. Ils aboutissent au même produit cristallisé, fondant à 222°, peu soluble dans l'eau et l'éther, facilement soluble dans l'alcool et le chloroforme. Avec l'acide sulfurique et quelques cristaux de bichromate de potasse, il donne une coloration bleu clair très fugace. Les sels ont été préparés par Beckurts.

Le plus intéressant pour nous est le *dibromure de monobromostrychnine* $C^{21} H^{21} Br N^2 O^2 Br^2$ formé par addition de deux atomes de bromé sur la molécule déjà substituée une fois. Shensstone et Beckurts l'ont obtenu en même temps que la monobromostrychnine. Shensstone, ayant fait réagir deux molécules de brome sur une molécule de strychnine, obtient un produit résineux, mais en chauffant vers 40°, ce produit devient une poudre jaune qui perd lentement du brome à l'air et se transforme en dibromure de monobromostrychnine. Beckurts l'obtient aussi par action d'un grand excès de brome. Ce dibromure se décompose à 130-140° ; il se dissout dans l'acide acétique bouillant et le liquide abandonne par refroidissement des cristaux rhombiques jaunes. Chauffé avec l'alcool, il se décompose avec formation d'aldéhyde, d'acide bromhydrique et de monobromostrychnine.

Par la suite, Beckurts obtient encore le tribromure de monobromostrychnine, toujours par action de l'eau de brome.

La forme β de la monobromostrychnine résulte d'un mode différent de préparation réalisé par Löbisch et Schoop. Ces auteurs font réagir le brome en milieu sulfurique concentré. Le produit obtenu est cristallisé en aiguilles blanches, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool. Par SO^4H^2 et le bichromate, il donne une coloration bleu-indigo.

La dibromostrychnine $\text{C}^{21}\text{H}^{21}\text{Br}^2\text{N}^2\text{O}^2$ est le deuxième dérivé de substitution connu. Elle a été préparée par Beckurts en ajoutant trois molécules d'eau de brome à une solution de bromhydrate de strychnine : il obtient le dibromure de monobromostrychnine qui, chauffé doucement, se transforme en dibromostrychnine. Celle-ci est un produit cristallisé, se décomposant vers 250° , facilement soluble dans l'alcool dilué, le chloroforme et le benzol, peu soluble dans l'eau. Avec SO^4H^2 et le bichromate, elle ne donne aucune coloration.

Parmi les dérivés ne comportant que du brome d'addition, nous devons noter le dibromure de strychnine $\text{C}^{21}\text{H}^{22}\text{N}^2\text{O}^2\text{Br}^2$. Kippenberger (30) le prépara en 1900. Ayant étudié l'action du brome sur la strychnine et la brucine en solution aqueuse, puis en présence de KBr, il aboutit aux conclusions suivantes :

En solution aqueuse, on obtient les mono, puis di et tribromostrychnines déjà connues.

En présence de KBr dans la proportion de 50 grammes pour 1000, on obtient le bromhydrate de strychnine monobromée, mais si la quantité de bromure est considérable, on peut enrayer la substitution du brome dans le noyau et c'est le bromhydrate de dibromure de strychnine qui prend naissance, la formation de ce composé

étant favorisée aux dépens de celle du dibromure de strychnine monobromée. Le dosage du brome additif de ces composés se fait par action sur l'iodure de potassium et dosage de l'iode déplacé.

En 1910, Ciusa et Scagliarini (16 et 17) obtiennent le dibromure par bromuration en milieu acétique et préparent un perbromure. Ce perbromure, de formule $C^{21}H^{22}O^2N^2Br^6.H^2O$, se présente en aiguilles jaunes, se décomposant vers 200° . Par SO^4H^2 et le bichromate, il donne une coloration rouge virant rapidement au vert. Dans l'alcool où il a cristallisé, on trouve du bromhydrate de dibromure de monobromostrychnine.

PRÉPARATION D'UN DÉRIVÉ BROMÉ DE LA STRYCHNINE.

Nous avons entrepris de faire réagir le brome sur la strychnine par l'intermédiaire du mélange $HBr + H^2O^2$.

Ayant procédé à une série d'essais préliminaires comportant des dilutions de plus en plus grandes en HBr , nous avons constaté la formation de précipités jaunes avec les concentrations les plus élevées. Aux grandes dilutions, aucun précipité n'apparaissait. Parfois une cristallisation blanche précédait la réaction. Cette cristallisation était constituée uniquement par du bromhydrate de strychnine insolubilisé par la présence de HBr , ainsi que nous avons pu nous en assurer d'ailleurs expérimentalement. Ce phénomène est assez commun chez les sels d'alcaloïdes.

Choisissant parmi les essais préliminaires les concentrations qui avaient produit les réactions les plus douces, nous avons mis en œuvre deux préparations, en calculant les quantités de brome dégagées.

I. — *Formule calculée pour fixer un Br et salifier la base :*

Strychnine base.....	1 gr.
HBr off.....	3 cc. 5.
Eau distillée.....	50 cc.
H ² O ² (2,17 %).	30 cc.

Au bout de 24 heures, on n'observe qu'une faible coloration jaune ; nous ajoutons alors 3 centimètres cubes de HBr. Après 28 heures aucune réaction ne s'étant produite, nous ajoutons encore : 3 cc. 5 de HBr et 15 centimètres cubes de H²O² ; le précipité jaune se forme.

II. — *Formule calculée pour fixer 3 Br et salifier la base:*

Strychnine base.....	1 gr.
HBr off	7 cc.
Eau	50 cc.
H ² O ²	50 cc.

Au bout de 24 heures, aucun précipité : on ajoute encore 7 centimètres cubes d'HBr.

Au bout de 28 heures, aucun précipité : on ajoute encore 25 centimètres cubes d'H²O², le précipité se forme.

Ayant laissé les réactifs en contact pendant quatre jours, nous avons recueilli les deux précipités qui étaient semblables comme aspect et qui, par la suite, on paru répondre à la même composition.

Nous avons encore mis en œuvre la première de ces formules modifiée par l'expérience afin d'obtenir une plus grande quantité de produit ; elle se résume ainsi :

Strychnine base.....	5 gr.
Eau distillée.....	400 cc.
HBr concentré.....	12 cc. 5.
H ² O ² (perhydrol).....	30 cc.

La strychnine pulvérisée est délayée et dissoute par addition de HBr. L'eau oxygénée est ajoutée en dernier lieu et la réaction se poursuit lentement pendant deux jours. Le précipité est alors recueilli ; les eaux-mères sont restées constamment limpides. Lavé et séché, le produit pèse 7 gr. 35.

C'est une poudre jaune verdâtre, amorphe (même au microscope). Elle est insoluble dans l'eau et brunit à l'ébullition en donnant au liquide une faible coloration jaune. Dans l'alcool, elle est un peu soluble à froid, plus soluble à chaud, en laissant un résidu brun visqueux, vers 75°. Par refroidissement ou par addition d'eau, la solution alcoolique laisse déposer en faible quantité une poudre blanche qui, au microscope, paraît formée de petits grains très réguliers, mais dont on peut difficilement affirmer la nature cristalline. Cette poudre donne avec SO^4H^2 et le bichromate de faibles stries bleuâtres disparaissant très vite. Dans le chloroforme, notre produit jaune est très peu soluble, se transformant, par contact un peu prolongé, en un produit brun verdâtre. Dans l'éther, il est insoluble. L'acide acétique le dissout très facilement à chaud. Au bloc de Maquenne, il brunit et charbonne sans fondre vers 200°.

RÉACTIONS.

1° Avec SO^4H^2 et le bichromate :

a) *Produit fraîchement préparé*: Stries violettes fugaces au contact des grains de bichromate, puis coloration verte générale très intense et très stable. Certaines portions cependant n'ont pas donné de vert, mais un peu de rouge-cerise, après quelques stries violettes,

b) *Après quelques jours*, ayant essayé de nouveau le produit, nous n'avons plus obtenu la réaction verte, mais simplement quelques stries bleuâtres fugaces avec un peu de rouge vers la fin.

2°. *R. de Mandelin (au sulfo-vanadate d'ammonium) :*

Le produit donne une coloration brune sans apparition de violet, alors que la strychnine développe une série de colorations allant du violet bleu au rouge-cerise.

3° *R. de la bromo-hydrostrychnine de Denigès :*

Ayant préparé le réactif hydro-strychnique avec le bromé obtenu, nous n'avons observé qu'une faible coloration rose à chaud disparaissant par le refroidissement. Essayé ensuite avec un peu d'eau de brome, le réactif a donné la coloration habituelle. La réaction ne se produit donc pas sans addition de brome libre avec le bromé.

ANALYSE DU PRODUIT.

Brome total :

1° Produit obtenu d'après la formule n° 1 :

Substance	0 gr. 2734.
NO ³ Ag N/10.....	14 cc. 05.
Br correspondant.....	0 gr. 1124.
Br % trouvé.....	41,15 %.
Br % cal. p. C ²¹ H ²¹ BrN ² O ² .Br ²	41,80 %.

2° Produit obtenu d'après la formule n° 2 :

Substance	0 gr. 2217.
NO ³ Ag N/10.....	11 cc. 45.
Br correspondant.....	0 gr. 0916.
Br % trouvé.....	41,32 %
Br % calculé.....	41,80 %.

Acide bromhydrique salifié. — Nous avons essayé le dosage par la méthode de Léger, le produit étant insoluble dans l'eau, mais les chiffres obtenus à plusieurs reprises sont peu satisfaisants : (deux dosages).

1° Substance	0 gr. 1900.
NaOH N/10.....	4 cc. 45.
Br correspondant.....	0 gr. 0356.
Br % (de HBr) trouvé.....	18,73 %.
2° Substance	0 gr. 2333.
NaOH N/10.....	6 cc.
Br correspondant.....	0 gr. 048.
Br % (de HBr) trouvé.....	20,57 %.
Br % calculé pour 1 HBr.....	13,93 %.
Br % calculé pour 2 HBr.....	27,96 %.

Brome d'addition : Suivant les indications données par Kippenberger pour le dosage du brome d'addition dans les bromures de strychnine, nous avons essayé ce dosage sur le produit analysé :

Substance	0 gr. 3412.
Hyposulfite N/10.....	11 cc. 5.
Br correspondant.....	0 gr. 092.
Br % trouvé.....	26,96 %.
Br % calculé pour 2 Br.....	26,86 %.

Les chiffres trouvés dans les dosages de brome sur les produits résultant des différentes préparations sont suffisamment concordants pour affirmer que la réaction ainsi pratiquée nous a mis en présence d'un dérivé tri-bromé de la strychnine. Ce dérivé est le seul que nous ayons pu obtenir dans les différents essais effectués ; deux de ses atomes de brome sont particulièrement labiles. Si nous envisageons les dérivés tribromés connus

de la strychnine, il nous semble que le produit étudié se rapproche plutôt du dibromure de monobromostrychnine.

En effet : 1° Le mode de préparation est analogue (grand excès d'eau de brome sur du br. de strychnine ; pas d'intervention de la chaleur ; pas de grand excès de HBr, HBr étant totalement détruit par H^2O^2) ;

2° Le précipité possède les caractères de celui décrit par Beckurts : solubilité dans l'acide acétique bouillant, action de l'alcool bouillant qui sépare une substance blanche cristalline dominant avec SO^4H^2 et le bichromate la réaction bleue fugace décrite. La réaction verte obtenue sur le produit frais, dans les mêmes conditions, et que Ciusa et Scagliarini décrivent comme une réaction du perbromure de strychnine en Br^6 , peut être due à des traces de ce produit accessoirement formées et se détruisant par la suite ; elle n'est pas toujours donnée par toutes les portions du précipité, et, au bout de quelque temps, elle ne se produit même plus du tout ;

3° Enfin, le dosage du brome d'addition semble indiquer deux atomes de brome particulièrement labiles.

Nous pensons donc pouvoir écarter l'hypothèse d'un bromhydrate de dibromostrychnine ou d'un bromhydrate de dibromure de strychnine, étant donné les conditions particulières de formation de ces corps et leurs propriétés différentes, et aussi, constatant dans le produit obtenu une grande analogie de propriétés et de constitution avec le dibromure de monobromostrychnine, nous pensons pouvoir conclure que c'est bien ce dernier produit qui résulte de la réaction telle que nous l'avons mise en œuvre.

6. — Préparation de dérivés bromés de la morphine et de l'héroïne.

1° *Obtention d'un dérivé monobromé de la morphine.*

L'action des vapeurs de brome sur la morphine anhydre conduit à une absorption de brome et à un dégagement de HBr ; mais il ne se fait pas seulement un dérivé de substitution, il y a oxydation et formation d'oxydimorphine.

Par contre, la diacétylmorphine peut être directement bromée. Vongerichten (60), en 1897, a obtenu le dérivé monobromé $C^{17}H^{16}NBr^3O(OC^2H^3O)^2$ en faisant réagir simplement le brome sur la base en suspension dans l'eau. Par recristallisation dans l'alcool méthylique, il obtient des prismes fondant à 208°. Cette base est précipitée de ses solutions salines par le carbonate de soude ou l'ammoniaque. Elle jouit de la propriété très intéressante de perdre complètement les deux groupements acétylés sous l'action du méthylate de sodium pour donner le dérivé monobromé de la morphine. C'est, en effet, grâce à cette propriété que l'on peut préparer la monobromorphine à partir de la diacétylmorphine, les oxydations dues à l'action du brome étant moins à craindre avec ce dernier corps. Il suffit de dissoudre le dérivé bromé de l'héroïne dans l'alcool méthylique et d'ajouter à la solution du méthylate de sodium pour provoquer par ébullition, la saponification des deux groupements acétylés. On distille ensuite pour éliminer le méthanol et, en saturant par un courant de CO^2 , la bromomorphine précipite à l'état cristallisé. Par recristallisation

dans l'alcool, on l'obtient en prismes, de formule $C^{17}H^{18}O^3NBr \cdot 1/2 H^2O$, se déshydratant à 120° . Le chlorhydrate cristallise avec $3 H^2O$. La base est précipitée de ses sels par le carbonate de soude ou l'ammoniaque. La solution de soude la dissout difficilement, l'éthylate de sodium dans l'alcool méthylique, facilement. Ces solutions, traitées par l'iodure de méthyle, donnent la bromocodéine. En solution dans l'alcool méthylique dilué, elle ne donne aucun précipité avec NO^3Ag ; mais si l'on ajoute goutte à goutte de l'acide nitrique concentré, on voit se former rapidement le précipité jaune de bromure d'argent.

En 1905, E. Vongerichten (60), constatant que le bromométhylmorphénol obtenu à partir de la bromomorphine était différent de celui obtenu à partir du méthylmorphénol et ayant étudié, d'autre part, les produits de dédoublement de l'aminocodéine, concluait que l'atome d'hydrogène de la morphine si facilement substituable par Cl, Br ou NO devait appartenir au noyau benzénique qui porte l'OH phénolique. D'autre part, le fait que, contrairement à la morphine, la bromomorphine n'est pas transformée en oxydimorphine par les agents d'oxydation, semble indiquer que le brome substitue l'atome d'hydrogène qui part sous l'influence des oxydants.

M. le Professeur Leulier, faisant agir le mélange $HBr + H^2O^2$ sur le chlorhydrate de morphine, utilisa plusieurs formules renfermant des proportions différentes de réactifs. Deux de ces formules ont abouti au même produit : le bromhydrate de morphine monobromée. Une troisième donna un produit différent que nous étudions par la suite.

Les deux formules utilisées étaient les suivantes :

1° Chlorhydrate de morphine.....	5 gr.
H ² O ²	150 cc.
HBr	2 cc.

« Il se fait un précipité blanc, recueilli après trois jours, lavé et séché, pesant 3 gr. 30, recristallisé dans l'eau bouillante (60 centimètres cubes). »

2° Chlorhydrate de morphine.....	2 gr.
HBr	10 cc.
H ² O ²	5 cc.

« Le tout se prend rapidement en masse, recueillie après un jour de contact, lavée et séchée ». Nous avons procédé à la recristallisation de ce deuxième produit comme pour le premier.

On obtient ainsi des aiguilles blanches très fines, soyeuses, très solubles dans l'eau chaude, mais très peu dans l'eau froide: 0,43 % à 17°. Au bloc de Maquenne ou en tube capillaire, au bain d'huile progressif, le produit charbonne et semble se liquéfier un peu vers 221°. Examiné au polarimètre, en solution aqueuse à 0,50 % préparée extemporanément, ce produit a présenté la même déviation qu'une solution de chlorhydrate de morphine du même titre, soit : —1°15'.

L'analyse a porté sur l'eau de cristallisation, le brome total et l'acide bromhydrique salifié.

Eau de cristallisation :

Substance	1 gr. 4216.
Perte à 100°.....	0 gr. 1612.
H ² O %.....	11,33 %.
Calculé pour 3 H ² O.....	10,82 %.

Dosage du brome :

1° Produit brut, avant recristallisation :

Substance	0 gr. 2013.
NO ³ Ag N/10.....	7 cc. 34.
Br correspondant.....	0 gr. 05872.
Br % trouvé.....	29,17 %.
Br % calc. p. C ¹⁷ H ¹⁸ O ³ NBr.HBr. 3 H ² O.....	32,06 %.

2° Produit recristallisé (deux dosages) :

A) Substance	0 gr. 2415.
NO ³ Ag N/10.....	9 cc. 70.
Br correspondant.....	0 gr. 07768.
Br % trouvé.....	32,10 %.
Br % calculé.....	32,06 %.
B) Substance	0 gr. 2398.
NO ³ Ag N/10.....	9 cc. 70.
Br correspondant.....	0 gr. 7768.
Br % trouvé.....	32,42 %.
Br % calculé.....	32,06 %.

Acide bromhydrique salifié (par la méthode de Mohr, après dissolution du produit dans l'eau).

Substance	0 gr. 1987.
NO ³ Ag N/10.....	4 cc.
Br correspondant.....	0 gr. 032.
Br % (de HBr) trouvé.....	16,10 %.
Br % (de HBr) calculé p. 1 HBr	16,03 %.

Etant donné l'action oxydante du brome et de l'eau oxygénée, nous avons voulu nous rendre compte de la transformation possible de la morphine en oxydimorphine ; pour cela, nous avons tout d'abord soumis notre produit à l'action du réactif de Marquis. Nous avons ainsi obtenu la réaction violette intense de la morphine, avec quelques stries verdâtres. Afin d'obtenir plus de certitude, nous avons eu recours aux réactions de l'oxydi-

morphine signalées par Leulier et Dubreuil (22 et 39). Pour cela, nous avons préparé un peu d'oxydimorphine suivant la technique utilisant le sulfate de cuivre comme catalyseur et pratiqué la réaction en triturant dans un verre de montre une trace de l'alcaloïde avec une trace de bioxyde de baryum sec et deux à trois gouttes de réactif de Marquis. L'oxydimorphine nous a donné la coloration vert émeraude caractéristique, la morphine bromée a développé une teinte pourpre foncée absolument exempte de toute strie verte.

Nous pensons donc bien pouvoir conclure que la méthode de Leulier donne le bromhydrate de morphine monobromé parfaitement cristallisé avec 3 H^2O et sans qu'il y ait production d'oxydimorphine.

2° Obtention d'un dérivé monobromé de l'héroïne.

Quant au dérivé de l'héroïne, M. le Professeur Leulier l'obtint après les essais suivants : « Lorsqu'on traite 2 grammes d'héroïne par 10 grammes de HBr et 100 grammes de H^2O^2 , on obtient un précipité jaune, comme pour la morphine, mais ce précipité se résinifie. Lorsqu'on traite 2 grammes d'héroïne par 10 grammes de HBr et 6 grammes de H^2O^2 , on a d'abord une solution, puis un précipité blanc. En ajoutant au mélange 100 centimètres cubes d'eau distillée, le précipité augmente de volume. Recueilli et lavé jusqu'à absence de réaction acide, il donne au réactif de Marquis une coloration saumon, puis verte, puis violette ».

Le produit obtenu est directement cristallisé. Examiné au microscope, on y distingue de fines aiguilles. Disposant d'une faible quantité de produit, nous n'avons pu procéder au dosage de l'eau de cristallisation.

Dosage du brome :

Substance	0 gr. 2390.
NO ³ Ag N/10.....	9 cc. 15.
Br correspondant.....	0 gr. 0732.
Br % trouvé.....	30,64 %.
Br % calculé p. C ¹⁷ H ¹⁶ NO ³ Br (OC ² H ³ O) ² .HBr.	30,24 %.

Dosage de HBr (Méthode de Mohr) :

Substance	0 gr. 1711.
NO ³ Ag N/10.....	3 cc. 20.
Br correspondant.....	0 gr. 0256.
Br % trouvé.....	14,96 %.
Br % calculé pour 1 HBr.....	15,12 %.

Le mode de préparation utilisé nous a donc bien donné le bromhydrate de monobromodiacétylmorphine.

3° Obtention d'un dérivé tétrabromé de la morphine.

Dans un mémoire présenté à la Société Chimique de France et publié dans le *Bulletin de la Société Chimique*, en 1898, Causse (11) étudiait les dérivés tri et tétrabromés de la morphine et indiquait les modes de préparation de deux variétés α et β du bromhydrate de tétrabromomorphine :

Le bromhydrate de tétrabromomorphine α : C¹⁷ H¹⁵ Br⁴ N O³. HBr, est préparé par action du brome dissous dans l'acide bromhydrique concentré sur une solution de morphine dans l'acide bromhydrique concentré, à la température de 100°. Il se forme un précipité jaune qui se redissout et, par refroidissement, le mélange abandonne des cristaux. Après recristallisation dans l'alcool méthylique, le produit est incolore ; il fond à 218°.

Pour préparer le *bromhydrate de tétrabromomorphine β* , on fait d'abord réagir le brome sur une solution

chloroformique de morphine ; il se forme de la tétrabromomorphine qui fixe du brome surajouté. En la mettant en digestion avec une solution étendue d'hyposulfite de soude, l'excès de brome se sépare et l'on obtient le dérivé tétrabromé.

Mais le mode de préparation qui nous intéresse spécialement consiste à traiter les eaux-mères du dérivé α par le permanganate de potasse ou l'eau oxygénée; ce mode opératoire se rapproche, en effet, des conditions de la méthode de Leulier. « Le produit précipite en une masse jaune volumineuse, qui cristallise lentement ». Causse décrit cet isomère β comme des cristaux jaunes infusibles, insolubles dans l'eau froide, solubles en toutes proportions dans l'alcool méthylique, éthylique et l'acétone.

Il prépare aussi la tétrabromomorphine base à partir du dérivé α . Il présente de même le bromhydrate de tribromomorphine, et conclut que « la substitution bromée de la morphine, en tant que composé défini, semble limitée au quatrième degré. Lorsque la bromuration a lieu en présence d'acide bromhydrique concentré, l'action du brome est régulière et aboutit à des composés cristallisés ».

La formule utilisée par M. le Professeur Leulier pour la bromuration était la suivante :

Chlorhydrate de morphine.....	2 gr.
HBr	10 cc.
H ² O ²	100 cc.

« Il apparaît un précipité jaune qui se redissout partiellement ; puis la liqueur se trouble à nouveau et il réapparaît un précipité. Il a été recueilli et lavé. »

C'est un produit jaune, insoluble dans l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'acétone, infusible (il charbonne sans fondre, à partir de 200°).

ANALYSE.

Br total :

Substance	0 gr. 2163.
NO ³ Ag N/10.....	15 cc. 6.
Br correspondant.....	0 gr. 1248.
Br % trouvé.....	57,69 %.
Br % calculé p. C ¹⁷ H ¹⁵ Br ⁴ NO ³ .	
HBr.	58,6 %.

HBr salifié (Méthode Léger) :

Substance	0 gr. 2714.
NaOH N/10.....	4 cc. 05.
Br correspondant.....	0 gr. 0324.
Br % (de HBr) trouvé.....	11,94 %.
Br % calculé pour 1 HBr.....	11,72 %.

Essayé au réactif de Marquis, le produit donne une coloration orangée. Le réactif de l'oxydimorphine donne exactement la même coloration.

L'analyse nous montre que le produit obtenu est bien le bromhydrate de tétrabromomorphine et les propriétés d'infusibilité, de solubilité dans l'alcool méthylique à froid nous permettent de conclure en faveur de l'isomère β , dont la formation pouvait, en effet, être prévue par suite de l'action favorisante de l'eau oxygénée.

La méthode de bromuration utilisée a donc permis d'obtenir à volonté, en calculant les quantités de brome dégagées, soit le bromhydrate de morphine monobromée, obtenu directement sans passer par le dérivé de l'héroïne, soit le bromhydrate de tétrabromomorphine β . L'action sur l'héroïne a donné le bromhydrate de monobromodiacétylmorphine.

Toxicité de la morphine bromée et de l'héroïne bromée comparée à celle de la morphine.

Le caractère nettement cristallisé et la solubilité relative de ces deux produits nous ont permis d'étudier leur toxicité sur la souris blanche et de la comparer à celle de la morphine.

Les souris utilisées étaient d'un poids moyen de 20 grammes. Lorsqu'elles étaient d'un poids trop différent, les doses injectées étaient calculées proportionnellement ; celles que nous indiquons ici correspondent à la souris type de 20 grammes. Les injections étaient faites dans le péritoine avec des solutions de titres variant de 1 % à 0,50 %. Voici les résultats obtenus :

BROMHYDRATE DE MORPHINE MONOBROMÉE :

Dose: 1 centig. pour 20 grammes (souris de 14 grammes).

Au bout de 20 minutes, crises tétaniques. Respiration de Cheyne-Stokes. L'animal meurt en 25 minutes.

Dose: 0 cg. 75 pour 20 grammes (souris de 17 grammes).

Mort au bout de 2 heures.

Dose: 0 cg. 50 pour 20 grammes (souris de 15 grammes).

Un peu de paralysie des pattes postérieures ; survie.

Dose : 0 cg. 25 pour 20 grammes (souris de 20 grammes).

Simple engourdissement du train postérieur.

La dose de 1 centigramme pour 20 grammes semble assez voisine de la dose limite ; elle correspond à 0 gr. 50 par kilogramme d'animal.

BROMHYDRATE D'HÉROÏNE MONOBROMÉE :

Dose: 1 centig. pour 20 grammes (souris de 13 grammes)

Mort en 20 minutes avec les mêmes symptômes.

Dose : 0 cg. 50 pour 20 grammes (souris de 14 grammes).

Mort en 20 minutes.

Dose : 0 cg. 25 pour 20 grammes (souris de 12 grammes)

Mort en 3 heures.

Dose: 0 cg. 10 pour 25 grammes (souris de 17 grammes).

Survie sans modification.

La dose d'un quart de centigramme pour 20 grammes semble limite ; elle correspond à 0 gr. 125 par kilogramme d'animal.

CHLORHYDRATE DE MORPHINE :

Dose: 2 centig. pour 20 grammes (souris de 14 grammes).

Mort en une demi-heure avec les mêmes symptômes que pour les dérivés bromés.

Dose : 1 cg. 50 pour 20 grammes (souris de 17 grammes).

Survie après une simple paralysie du train postérieur.

Dose: 1 centig. pour 20 grammes (souris de 14 grammes).

Survie.

Nous pouvons admettre une dose de 2 centigrammes pour 20 grammes, dans les conditions de nos expériences, soit 1 gramme par kilogramme d'animal.

En comparant ces trois séries d'essais, nous nous bornerons à faire un parallèle entre les doses minima de nos produits nécessaires pour tuer les animaux expé-

mentés et nous pouvons ainsi conclure que, si la toxicité du chlorhydrate de morphine est représentée par 1, les toxicités relatives de la morphine monobromée et de l'héroïne monobromée, se sont montrées respectivement de 2 et de 8. Il semble donc que l'introduction d'un atome de brome ait augmenté la toxicité de l'alcaloïde et que cette augmentation de toxicité soit particulièrement sensible pour l'héroïne, déjà très active par elle-même.

CHAPITRE II

PRÉPARATION ET ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE D'UN DÉRIVÉ BROMÉ DE LA NOVOCAÏNE

1. — Préparation.

Alors que les dérivés bromés de l'acide anthranilique sont assez nombreux, ceux de l'acide paraminobenzoïque ne sont encore qu'au nombre de deux. Le dérivé bibromé en 3-5 est le plus anciennement connu. Il a été préparé par Beilstein et Geitner en ajoutant de l'eau de brome à une solution chlorhydrique d'acide paraminobenzoïque et en le séparant de la tribromaniline formée par dissolution dans l'ammoniaque et reprécipitation par l'acide chlorhydrique. C'est un corps blanc, cristallisé, très insoluble dans tous les solvants organiques, fortement acide et dont les sels sont très solubles.

Dinet (21) prépare le dérivé bromé de l'acide p. aminobenzoïque, ainsi que les dérivés bromés de deux de ses éthers :

L'anesthésine ou p. aminobenzoate d'éthyle ;

Le scuroforme ou p. aminobenzoate de butyle.

Il obtient ces dérivés par action du mélange $\text{HBr} + \text{H}^2\text{O}^2$, d'après la méthode de Leulier. L'anesthésine et le

scuroforme donnent des dérivés monobromés. Par la suite (juillet 1928), Leulier et Dinet préparent, en appliquant la même méthode, le dérivé monobromé de l'acide paraminobenzoïque obtenu ainsi pour la première fois. Enfin, dans la même série de produits, M. le Professeur Leulier, ayant fait réagir le mélange $\text{HBr} + \text{H}_2\text{O}^2$ sur la novocaïne ou chlorhydrate de para-amino-benzoyldiéthylaminoéthanol, obtient un corps blanc cristallisé, peu soluble, qui se sépare du milieu réactionnel par précipitation. C'est ce dérivé que nous nous sommes proposés d'étudier.

Formule de préparation :

Novocaïne	5 gr.
HBr	5 cc.
H_2O^2	50 cc.

« Au bout d'une heure, abondant précipité blanc ; le lendemain, tout est pris en masse, lavé à fond et séché à l'air libre ».

Le produit ainsi obtenu est blanc, très bien cristallisé.

Dosage du brome :

Substance	0 gr. 2382.
$\text{NO}^3\text{Ag N/10}$	14 cc. 90.
Br correspondant	0 gr. 1192.
Br % trouvé	50,04 %.
Br % calculé p. $\text{C}^{13}\text{H}^{18}\text{Br}^2\text{N}^2\text{O}^2$.	
HBr	50,52 %.

Dosage de HBr salifié (Méthode de Mohr):

Substance	0 gr. 2281,
$\text{NO}^3\text{Ag N/10}$	5 cc. 89.
Br correspondant	0 gr. 04712,
Br % trouvé	16,70 %.
Br % calculé pour 1 HBr	16,84 %.

D'après les chiffres obtenus dans ces dosages, il semble logique d'admettre la formule :



et de faire de la novocaïne bromée le bromhydrate de 3-5 dibromo p. aminobenzoyldiéthylamonoéthanol, constitution qui la rattacherait au dérivé dibromé déjà connu de l'acide p. aminobenzoïque.

Eau de cristallisation : Le produit paraît anhydre, car les prises d'essai ne varient pas à 100°.

Produits résultant de modifications dans la formule de préparation :

A la suite d'une préparation de rendement exceptionnellement faible, nous avons voulu rendre la réaction plus complète en ajoutant aux eaux-mères 5 centimètres cubes de HBr et 5 centimètres cubes de H^2O^2 (100 vol.). Le mélange s'est pris rapidement en une masse jaune orangé qui, lavée à l'eau froide, a conservé sa teinte. Pour faire recristalliser ce corps, nous l'avons chauffé dans un peu d'eau, espérant le dissoudre, mais vers 70° une partie seulement est passée en solution ; l'autre s'est condensée en une huile rouge, plus lourde que l'eau, insoluble. Par refroidissement, vers 50°, l'huile rouge s'est solidifiée en un produit homogène, mais dur. Ayant filtré à ce moment, nous avons vu le filtrat abandonner par refroidissement une grande quantité de cristaux blancs dans lesquels le dosage du brome a montré qu'il s'agissait du dérivé bibromé déjà obtenu. Ainsi traités, 5 grammes de novocaïne avaient donné :

1 gr. 50 de bromé blanc.

1 gr. 88 de bromé rouge.

Dosage du brome dans ces différents produits :

1° Bromé orangé sec :

Substance	0 gr. 2004.
NO ³ Ag N/10.....	11 cc. 3550.
Br correspondant.....	0 gr. 0908.
Br % trouvé	45,30 %.
Br % calculé p. C ¹³ H ¹⁸ Br ² N ² O ² .	
HBr.....	50,52 %.

*2° Bromé orangé recristallisé (c'est-à-dire :
bromé blanc) :*

Substance	0 gr. 1715.
NO ³ Ag N/10.....	10 cc. 95.
Br correspondant.....	0 gr. 0876.
Br % trouvé.....	51,21 %.
Br % calculé p. C ¹³ H ¹⁸ Br ² N ² O ² .	
HBr.....	50,52 %.

3° Bromé rouge (3 dosages) :

Substance	0 gr. 2067.
NO ³ Ag N/10.....	15 cc. 4.
Br correspondant.....	0 gr. 0234.
Br % trouvé.....	59,60 %.
Substance	0 gr. 1252.
NO ³ Ag N/10.....	9 cc. 43.
Br correspondant.....	0 gr. 07544.
Br % trouvé.....	60,25 %.
Substance	0 gr. 2191.
NO ³ Ag N 10.....	16 cc. 35.
Br correspondant.....	0 gr. 1308.
Br % trouvé.....	59,69 %.
Br % calculé p. C ¹³ H ¹⁷ Br ³ N ² O ² .	
HBr.....	57,76 %.
Br % calculé p. C ¹³ H ¹⁶ Br ⁴ N ² O ² .	
HBr.....	63,19 %.

Les résultats de l'analyse nous montrent que le bromé orangé, recristallisé, est identique au bromé blanc déjà étudié. Quant au bromé rouge, les chiffres obtenus dans

les trois dosages de brome ne permettent pas de l'assimiler à un dérivé tri ou tétrabromé de la novocaïne, aussi avons-nous essayé de le faire recristalliser en le dissolvant dans l'alcool à 90° à chaud. En concentrant la solution, nous avons obtenu des houppes de cristaux blancs sur lesquels un semi-micro-dosage de brome a donné :

Substance	0 gr. 0529.
NO ³ Ag N/10	16 cc. 45.
Br % correspondant.....	0 gr. 0264.
Br % trouvé	49,89 %.
Br % calculé pour 3 Br.....	50,52 %.

Ce dosage nous permet d'identifier ces cristaux avec le dérivé dibromé. Le contact de l'eau bouillante transforme peu à peu le bromé rouge en bromé blanc qui cristallise par refroidissement.

De l'ensemble de ces opérations, nous pouvons donc conclure qu'il existe un dérivé bibromé du bromhydrate de novocaïne, facilement préparé par la méthode de Leulier, cristallisant bien et pouvant recristalliser dans l'eau bouillante, mais suffisamment pur au premier jet. (Point de fusion : 217°, au bain d'huile).

En concentrant le mélange réactif, la réaction s'accélère : les produits sont jaunes orangé ; par recristallisation, ils donnent le dérivé bibromé très pur. Dans certaines conditions mal définies, on peut obtenir un corps rouge, de forte teneur en brome, mais très probablement impur et qui, dans certains solvants (l'eau ou l'alcool), se transforme en dérivé blanc et brome libre. Le dérivé bibromé est donc bien le produit principal de la réaction, et tous les composés mal définis obtenus en quelques cas particuliers ont donné, par recristallisation, ce dérivé bibromé.

2. — Réactions colorées.

1° *Diazotation et copulation avec le β -naphтол*. — Cette réaction donne une belle coloration rouge orangé légèrement différente du rouge violacé donné dans les mêmes conditions par la novocaïne.

2° *Réaction de Sanchez*. — Cette réaction de la novocaïne consiste à préparer le dérivé diazoïque par le nitrite de soude et l'acide sulfurique, à froid, puis à chauffer pour le transformer en phénol que l'on caractérise par la réaction rouge avec le réactif de Millon. Le dérivé bromé a été traité ainsi : 2 centimètres cubes de solution de bromé à 0,20 %, plus deux gouttes de solution de nitrite de soude à 10 %, plus trois gouttes d'acide sulfurique concentré. En chauffant, le mélange a pris une coloration jaune intense, alors qu'avec la novocaïne cette coloration ne se produit pas. L'addition de cinq gouttes de réactif de Millon n'a pas modifié cette coloration, alors qu'avec la novocaïne, elle provoque l'apparition de la réaction rose caractéristique des phénols.

Cette coloration jaune est insoluble dans l'éther et le chloroforme. Le mélange sulfo-nitrique, même à chaud, ne la produit pas. Le diazoïque obtenu par action de HCl et NO_2Na , à froid, donne, à chaud, la même réaction. Cette coloration semble due à un dérivé résultant de la décomposition du diazoïque par la chaleur ; le stade diazoïque semble, en effet, nécessaire, car l'addition d'acide sulfurique et de nitrite de soude à *chaud* ne donne aucune coloration. Cette réaction est assez sensible et peut distinguer la novocaïne de son dérivé bromé.

3. — Solubilités.

En vue de l'étude pharmacodynamique de ce produit, nous avons dû nous occuper de ses solubilités dans l'eau distillée et dans le sérum physiologique aux différentes températures et ces solubilités étant relativement faibles, nous avons été amenés à préparer une série de sels autres que le bromhydrate, afin de connaître celui qui, par sa plus grande solubilité, se prêterait le mieux aux essais physiologiques.

La technique de préparation de ces différents sels est très simple et reste la même quel que soit le sel préparé : le bromhydrate est dissous dans une quantité d'eau suffisante et traité par la soude en quantité calculée pour obtenir la précipitation complète de la base en une émulsion laiteuse très stable ; la base est, en effet, huileuse. Elle est difficile à séparer et il est préférable, pour préparer les sels, de la redissoudre directement par addition de l'acide en quantité calculée. On concentre la solution limpide, par évaporation à feu nu jusqu'à 40-50 centimètres cubes. A ce moment, on abandonne au repos. Par refroidissement, il se forme une abondante cristallisation du sel préparé ; on filtre, lave à l'eau distillée froide et sèche dans le vide sulfurique. Nous avons ainsi préparé le chlorhydrate, le sulfate, le nitrate et l'acétate.

Solubilités dans l'eau distillée. — Un premier essai comparatif rapide de solubilité opéré en préparant à chaud trois solutions de chacun de ces sels à 1 %, 0,75 % et 0,50 %, puis les abandonnant au refroidissement, nous a permis de classer nos produits dans un ordre de solu-

bilités décroissantes. Les deux plus solubles : chlorhydrate et bromhydrate ont ensuite fait l'objet de déterminations plus précises. Nous avons trouvé les chiffres suivants :

Chlorhydrate..... 0,725 % à 17° C.

Bromhydrate..... 0,321 % à 17° C.

De l'ensemble de ces déterminations, il résulte que de tous les sels essayés, le chlorhydrate est le plus soluble dans l'eau, puis viennent : bromhydrate, nitrate, acétate, sulfate ; mais les sursaturations se produisent très facilement et ne cèdent qu'avec le temps.

Solubilités dans le sérum physiologique :

1° *A la température ordinaire* : nous avons préparé à chaud des solutions à 0,50 % de bromhydrate et de chlorhydrate dans un sérum physiologique à 7,50 pour 1000 de NaCl. Par refroidissement, ces deux solutions ont cristallisé, mais celle de chlorhydrate a cristallisé moins abondamment. Ayant préparé de même une série de dilutions, nous les avons laissé cristalliser et de leur examen, il résulte que, à froid, le chlorhydrate est beaucoup moins soluble dans le sérum physiologique que dans l'eau distillée ; la solubilité semble voisine de 0,20 à 0,25 %.

2° *A 37 degrés* : nous avons placé à l'étuve les solutions précédentes chauffées jusqu'à redissolution des cristaux. Au bout de 24 heures, la solution à 0,50 % a présenté quelques cristaux très fins, les autres dilutions restant limpides. Cette solution à 0,50 % ayant été plusieurs fois chauffée jusqu'à limpidité, a toujours mis 25 à 30 heures pour cristalliser. Au bout de sept jours, aucune des autres dilutions n'ayant cristallisé, nous

avons cessé l'expérience. Elle nous a montré que, à 37°, la solubilité est notablement augmentée, puisqu'elle atteint presque 0,50 %.

Influence de la réaction du milieu sur la solubilité :

a) *Acidité*. — L'addition d'un acide dans une solution aqueuse de bromhydrate provoque une cristallisation rapide du produit sans modification de la composition, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte par l'analyse.

b) *Alcalinité*. — Des solutions concentrées (1 %), ayant été préparées à chaud, ont été additionnées au cours de leur refroidissement de quantités croissantes d'une solution de bicarbonate de soude. Au bout de quelque temps, nous avons constaté que les solutions ainsi alcalinisées présentaient une cristallisation beaucoup plus faible que la solution témoin, à condition toutefois que l'alcali ne soit pas en trop grande proportion, car, dans ce cas, les solutions louchissent par libération de la base. La solution du tube ayant le moins cristallisé a d'ailleurs été filtrée et s'est, par la suite, conservée limpide indéfiniment.

Si nous groupons les résultats obtenus dans l'étude de la solubilité, nous pouvons dire que, de tous les sels de la novocaïne bibromée, le chlorhydrate est le plus soluble dans l'eau distillée : 0,725 % à 17°.

Dans le sérum physiologique, les produits sont moins solubles. A la température ordinaire, le chlorhydrate est soluble à 0,20 % environ. A 37°, la solubilité augmente et atteint 0,40 %. Mais dans tous les solvants, les sursaturations se produisent très facilement. Les réactions acides semblent brusquer les cristallisations du produit ; les réactions alcalines semblent au contraire les gêner.

4. — Etude pharmacodynamique.

Pouvoir anesthésique.

Afin de nous rendre compte des modifications apportées au pouvoir anesthésique de la novocaïne par l'introduction dans sa molécule des deux atomes de brome, nous avons entrepris de comparer les actions anesthésiques de la novocaïne et de son dérivé bromé en utilisant la méthode décrite par J. Régnier, dans un article du *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* (1923, p. 580-646), intitulé « Mesure de l'anesthésie sur les terminaisons nerveuses », méthode utilisée dans la suite par son auteur, pour l'étude pharmacodynamique du chlorhydrate de cocaïne (53), et plus récemment encore, en collaboration avec Sallé, pour l'étude comparative des pouvoirs anesthésiques des benzhydrylamine mono et dialcoylées (58).

Le principe de cette méthode est le suivant : un œil normal réagit à la première excitation faite avec un crin fin par la fermeture complète des paupières, alors qu'un œil anesthésié ne réagit qu'au bout d'un certain nombre d'excitations, qui dépend du degré d'anesthésie. Ayant placé sur la cornée une quantité déterminée de solution anesthésique (1/20^e de centimètre cube à deux reprises), on recherche à des intervalles fixes (toutes les deux minutes et demie, puis toutes les cinq minutes), quel est le nombre d'excitations nécessaire pour amener le réflexe cornéen, sans jamais dépasser le chiffre de 100 excitations pour lequel on admet arbitrairement que

l'anesthésie est complète. En totalisant au bout d'une heure les nombres d'excitations pratiquées pour constater le réflexe, on obtient un chiffre d'autant plus élevé que l'anesthésie a été plus complète et de plus longue durée et l'on peut considérer comme ayant même pouvoir anesthésique les solutions qui donnent sensiblement les mêmes chiffres.

Afin d'éliminer les causes d'erreur provenant des variations individuelles des yeux essayés, les chiffres considérés doivent toujours être la moyenne de huit expériences obtenues avec des séries de quatre lapins, sensiblement de même âge. D'autre part, on opère toujours avec le même crin, lequel doit toujours être manipulé par le même opérateur à la cadence de 100 excitations par minute.

Nous plaçant exactement dans les conditions décrites par J. Régnier, pour l'utilisation de sa méthode, nous avons pratiqué trois séries d'expériences :

PREMIÈRE SÉRIE.

Comparaison du bromhydrate de bromonovocaïne en solution à 0,50 % avec la novocaïne et le chlorhydrate de cocaïne.

La solution à 0,50 % était préparée extemporanément et utilisée pendant le temps encore assez long (12-15 heures) où elle reste en sursaturation.

BROMHYDRATE DE BROMONOVOCAÏNE A 0,50 %.

Lapins (série 1)	I	II	III	IV
—	—	—	—	—
OEil droit....	515	647	343	556
OEil gauche..	875	525	624	363
Moyenne.....	548,5.			

NOVOCAÏNE A 5 %. (1)

Lapins (série 1) :	I	II	III	IV
—	—	—	—	—
OEil droit....	462	477	405	377
OEil gauche..	428	313	520	274
Moyenne.....	407.			

NOVOCAÏNE A 10 %.

Lapins (série 1) :	I	II	III	IV
—	—	—	—	—
OEil droit....	1.032	953	859	984
OEil gauche..	904	865	864	430
Moyenne.....	858,87.			

CHLORHYDRATE DE COCAÏNE A 1 %.

Lapins (série 1) :	I	II	III	IV
—	—	—	—	—
OEil droit....	1.195	980	989	833
OEil gauche..	1.286	1.239	828	621
Moyenne.....	985,12.			

Sachant que la novocaïne en solution à 5 % donne un chiffre moyen de 407, et à 10 % un chiffre de 858,07. nous pouvons calculer facilement le titre de la solution de novocaïne qui aurait donné la même anesthésie (548,5) que le bromhydrate de bromonovocaïne à 0,50 %. Ce titre est de 6,56 %. La solution de novocaïne à 6,56 % ayant même pouvoir anesthésique que la solution de dérivé bromé à 0,50 %, nous pouvons conclure que le

(1) La solution de novocaïne à 0,50 %, essayée dans les mêmes conditions, n'a produit aucune altération, même passagère, de la sensibilité cornéenne.

bromhydrate de bromonovocaïne est $\frac{6,56}{0,50} = 13,12$ fois plus actif que la novocaïne.

D'autre part, en appliquant les mêmes calculs à la solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 % (dont le chiffre est assez voisin de celui de la solution de novocaïne à 10 %), nous trouvons que la solution de novocaïne de pouvoir anesthésique équivalent serait au titre de 11,39 %. Il s'ensuit donc que la novocaïne est 11,39 fois moins active que le chlorhydrate de cocaïne.

Notons que J. Régnier, ayant comparé le chlorhydrate de cocaïne et la novocaïne, avait trouvé, pour chacun de ces anesthésiques des chiffres beaucoup plus faibles en valeur absolue (dus probablement à des différences d'état physiologique des lapins et, en particulier, à l'âge qui peut faire varier les chiffres du simple au triple); mais les rapports entre les pouvoirs anesthésiques de la novocaïne et de la cocaïne étaient bien les mêmes puisque J. Régnier concluait que « à toutes les concentrations actives, la novocaïne se montre dix à treize fois moins puissante que le chlorhydrate de cocaïne ». Avec des chiffres différents, nous obtenons un rapport d'activité absolument comparable.

Enfin, nous pouvons tirer comme troisième conclusion de cette première série d'expériences que les rapports entre les pouvoirs anesthésiques de la bromonovocaïne et de la novocaïne d'une part, du chlorhydrate de cocaïne et de la novocaïne d'autre part, étant respectivement 13,12 et 11,39, la bromonovocaïne est sensiblement aussi active que le chlorhydrate de cocaïne.

Ayant mesuré le pH de la solution de bromonovocaïne à 0,50 %, nous l'avons trouvé égal à 4,35; la novocaïne,

en solution au même titre, est au pH 4,90. Le produit présente donc un pH acide dans ses solutions aqueuses et il semble même que ce pH soit un peu plus acide que celui de la solution de novocaïne du même titre.

DEUXIÈME SÉRIE.

Comparaison du chlorhydrate de bromonovocaïne à 0,25 % et de la novocaïne.

Cette deuxième série a été entreprise pour vérifier la première, avec des titres de solutions différents et un sel différent pour étudier l'action de l'acide salifiant. La série de lapins aussi a été changée, ainsi que le crin utilisé (celui-ci est resté cependant d'un diamètre comparable).

CHLORHYDRATE DE BROMONOVOCAÏNE A 0,25 %.

Lapins (série 2) :	V	VI	VII	VIII
—	—	—	—	—
OEil droit....	307	347	340	448
OEil gauche..	398	319	309	328
Moyenne.....	349,5.			

NOVOCAÏNE A 2,50 %.

Lapins (série 2) :	V	VI	VII	VIII
—	—	—	—	—
OEil droit....	307	419	332	392
OEil gauche..	313	287	495	309
Moyenne.....	356,75.			

Dans cette série, la novocaïne, en solution dix fois plus concentrée, s'est montrée aussi active que le bromé. Nous avons donc bien encore une confirmation des premières expériences. D'autre part, la substitution de HCl

à HBr, comme acide salifiant, ne semble pas avoir eu d'influence marquée.

TROISIÈME SÉRIE.

Solutions de bromonovocaïne et de novocaïne avec adrénaline.

La troisième série d'expériences porte sur des solutions de chlorhydrate de bromonovocaïne et de novocaïne à 0,25 % et à 2,50 %, additionnées de solution d'adrénaline à 1 ‰, dans la proportion de 50 gouttes pour 100 centimètres cubes de solution d'anesthésique. C'est encore la deuxième série de lapins qui a été utilisée, en remplaçant toutefois le lapin n° VIII devenu subitement réfractaire à toute anesthésie.

CHLORHYDRATE DE BROMONOVOCAÏNE A 0,25 %

AVEC ADRÉNALINE.

Lapins (série 2) :	V	VI	VII	IX
—	—	—	—	—
OEil droit....	432	439	268	317
OEil gauche..	488	518	391	367
<i>Moyenne.....</i>	<i>401,37.</i>			

NOVOCAÏNE A 2,50 % AVEC ADRÉNALINE.

Lapins (série 2) :	V	VI	VII	IX
—	—	—	—	—
OEil droit....	460	466	314	377
OEil gauche..	423	509	174	403
<i>Moyenne.....</i>	<i>390,75.</i>			

Nous constatons que l'adrénaline a augmenté, dans une certaine mesure, le pouvoir anesthésique des deux produits, mais que les deux solutions à 0,25 % et à 2,50 % restent encore comparables.

Il aurait été intéressant de compléter cette étude pharmacodynamique par des expériences sur les variations de la chronaxie des nerfs moteurs et plus particulièrement des nerfs sensitifs, d'après les méthodes décrites par Cardot et J. Régnier (10); mais, n'ayant pas à notre disposition l'outillage spécial nécessité par ces déterminations assez délicates, nous avons dû laisser de côté cette méthode d'expérimentation.

Toxicité.

Nous avons étudié la toxicité du dérivé bromé sur la souris blanche, dans les conditions décrites plus haut pour la morphine et pour l'héroïne, en essayant de même les toxicités de la novocaïne et de la cocaïne, afin de pouvoir établir une comparaison.

TOXICITÉ DU CHLORHYDRATE DE BROMONOVACAÏNE.

Dose : 4 cg. pour 20 grammes (souris de 22 grammes).

Mort en moins de 4 minutes avec paralysie des pattes et secousses du corps (hoquets).

Dose : 2 cg. pour 20 grammes (souris de 17 grammes).

Mort en 3 minutes avec les mêmes symptômes.

Dose : 1 cg. pour 20 grammes (souris de 16 grammes).

Mort en 4 minutes avec les mêmes symptômes.

Dose : 0 cg. 5 pour 20 grammes (souris de 19 grammes).

Paralysie des pattes et du train postérieur. La souris se traîne sur les pattes de devant, en titubant.

Au bout de quinze minutes de crise violente, les titubations cessent ; les pattes postérieures deviennent plus agiles. La souris se tient pelotonnée dans un coin. Au

bout d'une demi-heure, elle recommence un peu à se promener sans beaucoup de gêne des pattes postérieures. Au bout d'une heure, elle est tout à fait normale et, par la suite, a survécu.

La dose de 0 cg. 5 pour 20 grammes d'animal semblant être la dose limite, nous avons injecté, dans ces conditions, un lot de six souris. Les injections ayant été faites, l'une meurt de suite, une autre au bout de cinq minutes.

Après 30 minutes, sur les quatre survivantes, trois sont très malades, en pleine crise convulsive.

Après 40 minutes, deux sont normales; deux encore très touchées, mais prostrées avec de la polypnée et les pattes de derrière paralysées.

Après 1 h. 30, deux sont normales; une se remet; une reste encore prostrée.

Après 3 heures, toutes sont remises et, par la suite, survivent.

Sur les six injectées à la dose de 0 cg. 5, deux sont donc mortes, deux autres ont été très touchées mais se sont remises, les deux autres enfin se sont rétablies assez facilement. Nous pouvons donc considérer que la dose de 0 cg. 5 pour 20 grammes de souris est la dose toxique limite, ce qui correspond, d'une façon plus générale, à une dose de 0 gr. 25 par kilogramme d'animal.

Nous avons essayé de même, mais plus sommairement, pour avoir des points de comparaison, la toxicité de la novocaïne et celle de la cocaïne.

La NOVOCAÏNE nous a donné les résultats suivants :

Dose: 7 cg. pour 20 grammes (souris de 11 grammes).

Mort en 3 minutes, avec les mêmes symptômes que pour le dérivé bromé,

Dose : 3 cg. pour 20 grammes (souris de 12 grammes).

Torpeur simple. Survie.

Dose : 5 cg. pour 20 grammes (souris de 15 grammes).

Crise convulsive, puis longue prostration. Meurt le lendemain.

Cette dose semble être assez voisine de la dose limite. Elle correspond à 2 gr. 50 par kilogramme d'animal.

Avec la CHLORHYDRATE DE COCAÏNE, nous avons procédé aussi à quelques essais :

Dose : 0 cg. 5 pour 20 grammes (souris de 11 grammes).

Aucun malaise.

Dose : 1 cg. pour 20 grammes (souris de 14 grammes).

Malaise seulement au bout d'une demi-heure. Après six heures, crises tétaniques et violente excitation. Après dix heures, survient la prostration; le lendemain, l'animal est en bon état.

Dose : 2 cg. pour 20 grammes (souris de 12 grammes).

Mort en 4 minutes.

Dose : 1 cg. 5 pour 20 grammes (souris de 14 grammes).

Modification nette au bout d'une heure seulement : convulsions et crises tétaniques. Au bout de cinq heures, mort.

Cette dose encore toxique, mais agissant lentement, peut être admise comme dose limite et correspond à 0 gr. 75 par kilogramme d'animal. Notons que l'empoisonnement par la cocaïne se produit avec un retard notable, alors que la novocaïne et son dérivé bromé

agissent rapidement. Cette différence dans le mode d'action est probablement due à l'action vaso-constrictive de la cocaïne qui diffuse moins vite que les deux autres poisons.

En comparant les doses toxiques ainsi déterminées, nous voyons que : le chlorhydrate de bromonovocaïne (dose toxique : 0 gr. 25 par kilogramme) est dix fois plus toxique que la novocaïne (2 gr. 50 par kilogramme) et trois fois plus que la cocaïne (0 gr. 75 par kilogramme).

Il est curieux de noter l'ascension parallèle du pouvoir anesthésique et de la toxicité. Les variations de ces deux facteurs semblent bien dues à la substitution du brome dans le noyau, l'influence de cette substitution se retrouvant d'ailleurs de façon analogue chez d'autres anesthésiques locaux, tels que les benzhydrylamines (66).

CONCLUSIONS

I. — La méthode d'halogénéation de M. le Professeur Leulier, appliquée à un certain nombre d'alcaloïdes, nous a donné les dérivés substitués suivants :

1 Bromé d'atropine : $2 \text{ HBr} - \text{Atropine} - \text{Br}^2$;

1 Bromé de cocaïne (bromhydrate de dibromococaïne) :
 $\text{HBr} - \text{Cocaïne} - \text{Br}^2$;

1 Bromé de quinine (perbromure de quinine) :
 $2 \text{ Br} - 2 \text{ HBr} - \text{Quinine} - \text{Br}^2$;

1 Bromé de spartéine : $2 \text{ HBr} - \text{Spartéine} - \text{Br}^3 (?)$;

1 Bromé de strychnine (dibromure de monobromostrychnine) : $2 \text{ HBr} - \text{Strychnine} - \text{Br}$;

2 Bromés de morphine :

Bromhydrate de monobromomorphine :
 $\text{HBr} - \text{Morphine} - \text{Br}$;

Bromhydrate de tétrabromomorphine :
 $\text{HBr} - \text{Morphine} - \text{Br}^4$;

1 Bromé d'héroïne (bromhydrate de monobromodiacétylmorphine) : $\text{HBr} - \text{Héroïne} - \text{Br}$.

L'action du mélange acide bromhydrique+eau-oxygénée sur la morphine nous a donné des produits complètement exempts d'oxydimorphine et permis de préparer

directement le dérivé monobromé de la morphine sans passer par celui de l'héroïne.

II. — Les dérivés monobromés de la morphine et de l'héroïne se sont montrés, sur la souris, beaucoup plus toxiques que le chlorhydrate de morphine (deux fois plus pour le dérivé de la morphine, huit fois plus pour celui de l'héroïne).

III. — L'application de la méthode d'halogénéation à la novocaïne a donné le bromhydrate de dibromonovocaïne, corps blanc très bien cristallisé, peu soluble dans l'eau, dont on peut préparer une série de sels autres que le bromhydrate ; le chlorhydrate est le plus soluble (0,725 %).

Sur la cornée du lapin, ce produit serait dix fois plus anesthésique que la novocaïne et non irritant ; il serait aussi actif que la cocaïne, mais, sur la souris, il semble être dix fois plus toxique que la novocaïne et trois fois plus que la cocaïne.

Le Président de la thèse,
ALBERT MOREL.

VU :
Le Doyen,
JEAN LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 12 janvier 1929.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. BARRAL. — Précis d'analyse chimique qualitative.
- (2) H. BAUBIGNY et G. CHAVANNE. — Sur un nouveau procédé pour le dosage des corps halogènes dans les composés organiques. *Bull. Soc. Chim.*, 1903 (I), p. 807.
- (3) H. BAUBIGNY et G. CHAVANNE. — Nouveau procédé pour le dosage des corps halogènes dans les composés organiques (II). Cas du chlore et du brome. *Bull. Soc. Chim.*, 1904 (I), p. 396.
- (4) BARTHE. — Toxicologie chimique.
- (5) H. BECKURTS. — Recherches sur la strychnine. *Bull. Soc. Chim.*, 1891, t. V, p. 351, d'après *Arch. de Pharm.* (3), t. XXVIII, p. 313-326.
- (6) H. BECKURTS. — Sur l'action du brome sur la strychnine. *Bull. Soc. Chim.*, 1907, t. II, p. 1204, d'après *Arch. de Pharm.*, t. CCXLIII, p. 493-496.
- (7) H. BECKURTS. — Contribution à l'étude de la strychnine et de la brucine. *Bull. Soc. Chim.*, t. XLVI, p. 181, d'après *D. Ch. G.*, t. XVIII, p. 1235.
- (8) BEILSTEIN. — *Håndbuch der organischen chemie.*
- (9) I. BURCZEWSKI et M. DZIURZYNSKI. — Bromuration de la strychnine, brucine et autres alcaloïdes. *Abstracts of the J. of the Chem. Soc.*, t. XCVI (I), p. 513, d'après *Bull. Acad. Sc. Cracov.*, 1909, p. 333-343.
- (10) CARDOT et RÉGNIER. — Contribution à l'étude pharmacodynamique du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf moteur. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, 1926, n° 1, p. 10 ; n° 2, p. 77.
- (11) H. CAUSSE. — Sur les dérivés de la morphine. *Bull. Soc. Chim.*, 1898, t. XIX, p. 707.
- (12) *Chemical Abstracts published by the American Chemical Society.*

- (13) J. CHEVALIER. — Recherches comparatives sur les anes-thésiques locaux. *Bull. Sc. Pharm.*, 1909, t. XVI, p. 518.
- (14) A. CHRISTENSEN. — Über perbromide von Chinaalkaloi-den. *Journ. f. prakt. Ch.*, t. LXIII, p. 313-351.
- (15) A. CHRISTENSEN. — Über bromderivate von Chinaalkaloi-den und über die entsprechenden wasserstoffärmeren verbindungen. *Journ. f. prakt. Ch.*, 1904, t. LXIX, p. 193-222.
- (16) CIUSA et SCAGLIARINI. — Recherches sur la strychnine et la brucine. *Bull. Soc. Chim.*, 1911, t. X, p. 480, d'après *Atti r. Accad. Dinc.*, 1910, t. XIX (I), p. 555-563.
- (17) CIUSA et SCAGLIARINI. — Recherches sur la strychnine et la brucine. *Bull. Soc. Chim.* 1911, t. X, p. 1550, d'après *Gazz. Chim. Ital.*, 1911, t. XLI (I), p. 38-45.
- (18) COMSTOCK et KOENIGS. — Sur les dérivés halogénés de quelques alcaloïdes du quinquina. *Bull. Soc. Chim.*, 1893, t. X, p. 170 et 757, d'après *D. Ch. G.*, t. XXV, p. 1539.
- (19) L. CORRIEZ. — Sur la constitution du periodure de spar-téine et le perbromure de spartéine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1912, t. XIX, p. 533-540.
- (20) DENIGÈS. — Chimie analytique.
- (21) DINET. — Contribution à l'étude de l'halogénéation de quelques corps aromatiques par le mélange hydra-dide-eau oxygénée. *Thèse Doct. Pharm.*, Lyon, 1927.
- (22) R. DUBREUIL. — Contribution à l'étude de l'oxydimor-phine. *Thèse Doct. Pharm.*, Lyon, 1927.
- (23) DURUPT. — Micro-méthodes et semi-micro-méthodes appliquées aux analyses chimiques du sang et des humeurs.
- (24) M. FREUND et E. SPEYER. — Action de l'eau oxygénée sur la thébaine, la morphine et leurs éthers. *Bull. Soc. Chim.*, 1911, t. X, p. 1191, d'après *D. Ch. G.*, 1910, t. XLIII, p. 3310-3314.
- (25) FUNK et KON. — La micro-analyse élémentaire, le dosage du soufre et des halogènes. *Am. Chem. Soc.*, 1926, t. XLVIII, p. 1667-1671.
- (26) W. GARSEED et N. COLLIE. — Dosage de la cocaïne par l'iode à l'état de periodure d'iodhydrate. *Bull. Soc. Chim.*, 1901, t. XXVI, p. 645, d'après *Proceed. Chem. Soc.*, t. XVII, p. 89.

- (27) H.-N. GORDIN et A.-B. PRESCOTT. — Sur les periodures et les iodomereurates d'atropine. *Bull. Soc. Chim.*, 1898, t. XX, p. 732, d'après *Am. Chem. Soc.*, t. XX, p. 329-338.
- (28) HUGOUNENQ et FLORENCE. — Principes de pharmacodynamie.
- (29) A.-W.-K. DE JONG. — L'action du brome sur la cocaïne. *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas*, 1906, t. XXV, p. 7.
- (30) KIPPENBERGER. — Action du brome sur la strychnine et la brucine. *Bull. Soc. Chim.*, 1901, t. XXVI, p. 956, d'après *Z. Anal. Ch.*, 1900, t. XXXIX, p. 699 et 633.
- (31) L. LAUNOY et Y. FUJIMORI. — Documents sur quelques anesthésiques locaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, t. LXXXII, p. 732.
- (32) E. LÉGER. — Nouvelle application de la phénolphthaléine à l'analyse volumétrique. *Journ. Pharm. et Ch.*, 1885, t. I, p. 425.
- (33) A. LEULIER. — Contribution à l'étude de quelques emplois chimiques de l'eau oxygénée, en présence d'hydracides. *Thèse Pharm. Sup.*, Lyon, 1923.
- (34) A. LEULIER. — Sur quelques dérivés chlorés et bromés obtenus à l'aide du mélange des hydracides correspondants et de l'eau oxygénée. *Bull. Soc. Chim.*, 1924, t. XXXV, p. 1325.
- (35) A. LEULIER. — La bromuration du paranitrophénol. *Bull. Soc. Chim.*, 1926, t. XXXIX, n° 1, p. 29.
- (36) A. LEULIER. — Sur un nouveau procédé d'halogénéation. Application à la préparation de la 3-bromo-acétylnaphtylamine. *Communication au Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences* (juillet 1926) et *Bull. Pharm. de l'Est* (décembre 1926).
- (37) A. LEULIER et DINET. — Bromuration de l'acide p. aminobenzoïque et de ses éthers éthylique et butylique. *Journal de Pharm. et Chim.*, 8° S., t. VIII, n° 2, p. 57.
- (38) A. LEULIER et DUBREUIL. — Réactif de Marquis et oxydimorphine. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCH, p. 1313.
- (39) A. LEULIER et PINET. — Chloruration et bromuration des acides oxybenzoïques à l'aide du mélange hydracide-eau-oxygénée. *Bull. Soc. Chim.* (4), 1927, t. XII, p. 1362.

- (40) A. LIOT. — Variations du pH des solutions de chlorhydrate de cocaïne soumises à la stérilisation. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, p. 83.
- (41) LOEBISCH et SCHOPP. — Recherches sur la strychnine. *Bull. Soc. Chim.*, t. XLVI, p. 632, d'après *Mon. f. Ch.*, t. VI, p. 844-863.
- (42) MEYER. — Analyse et détermination de la constitution des composés organiques.
- (43) MININNI et ORTOLEVA. — Recherches sur les dérivés chlorés des alcaloïdes oxygénés. I. Action du chlore sur la strychnine et la brucine. *Bull. Soc. Chim.*, 1900, t. XXIV, p. 619, d'après *Gazz. Chim. Ital.* (I), 1889, t. XXX, p. 39-55.
- (44) MINUNNI et FERRULLI. — Nouvelles recherches sur les dérivés chlorés de la strychnine. *Bull. Soc. Chim.*, 1906, t. XXXVI, p. 778-779, d'après *Gazz. Chim. Ital.*, 1904, t. XXXIV, p. 361-364.
- (45) OGIER et KOHN-ABREST. — Chimie toxicologique.
- (46) OLIVERI, MANDALA et COMELLA. — Action de l'eau oxygénée sur la bromostrychnine. *Bull. Soc. Chim.*, 1924, t. XXXVI, p. 1390, d'après *Gazz. Chim. Ital.*, t. XLIII, p. 619-628.
- (47) PINET. — Sur une nouvelle méthode de chloruration et de bromuration des acides oxybenzoïques. Préparation de quelques dérivés halogénés, à l'aide du mélange hydracide-eau oxygénée. *Thèse Doct. Pharm.*, Lyon 1927.
- (48) M. et M. POLNOVSKI. — Sur les aminoxydes des alcaloïdes du tropane. *C. R.*, t. CLXXX, p. 1755.
- (49) M. et M. POLNOVSKI. — Sur les aminoxydes des alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1926, t. XXXIX, p. 1157 ; 1928, t. XLIII, p. 79 ; 1928, t. XLIII, p. 365.
- (50) M. et M. POLNOVSKI. — Sur les aminoxydes des alcaloïdes (II et III). Action des anhydrides et chlorures d'acides organiques. Préparation des bases nor. *Bull. Soc. Chim.*, 1927, t. XLI, p. 1190.
- (51) F. PREGL. — La micro-analyse organique quantitative, traduit par G. WELTER. Paris, 1923, p. 111.
- (52) J. RÉGNIER. — Mesure de l'anesthésie sur les terminaisons nerveuses. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, p. 580-646.
- (53) J. RÉGNIER. — Influence de la contraction des ions hydrogènes des solutions de chlorhydrate de cocaïne sur l'anesthésie de la cornée. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, t. XXXI, p. 513.

- (54) J. RÉGNIER. — De l'augmentation des anesthésies produites sur la cornée par alcalinisation des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, n° 5, p. 27.
- (55) J. RÉGNIER. — Mesure de l'activité des anesthésiques locaux (fibres nerveuses sensibles). *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, n° 11, p. 641, et n° 12, p. 692.
- (56) J. RÉGNIER. — Pouvoir anesthésique de la cocaïne et de quelques-uns de ses succédanés. *Paris Médical*, 1928, n° 24, p. 566.
- (57) J. RÉGNIER et R. DAVID. — Du rôle de la tension superficielle dans l'augmentation de l'anesthésie par alcalinisation des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, n° 10, p. 513.
- (58) J. RÉGNIER et P. SALLE. — Sur quelques benzhydryl-amines mono et dialcoylées. Etude pharmacodynamique. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, n° 2, p. 79, et n° 3, p. 148.
- (59) RCHAUT. — Précis de thérapeutique.
- (60) RICHTER. — Chimie organique.
- (61) ROCHE. — Formulaire général des réactions et réactifs chimiques et microscopiques. Paris, 1905.
- (62) SHENSTONE. — Recherches sur la strychnine. *Journ. of the Ch. Soc.*, t. XLVII, p. 139.
- (63) T. SOLLMAN. — Comparative activity of local anesthetics. *Journ. of. Pharm. and Exp. Therap.*, 1918, n° 11, p. 1.
- (64) E. SPEYER et A.-G. BECKER. — Action de l'eau oxygénée sur les alcaloïdes du quinquina. *Bull. Soc. Chim.*, 1923, t. XXXII, p. 1450, d'après *D. Ch. G.*, 1922, t. LV, p. 1321-1329.
- (65) TREADWELL et M. BOLL. — Manuel de chimie analytique.
- (66) G. VALETTE. — Sur quelques benzhydryl-amines et phénylméthylbenzylamines alcoylées et halogénées. (Étude chimique et pharmacodynamique). *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1926.
- (67) VALEUR et LUCE. — Action de l'eau oxygénée sur la spartéine et l'isospartéine. *C. R.*, 1919, t. CLXVIII, p. 1276.
- (68) E. VOISENET. — Sur une réaction très sensible de la formaldéhyde et des composés oxygénés de l'azote et qui est aussi une réaction de coloration des matières albuminoïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1905, t. XXXIII, p. 1198.

- (69) E. VONGERICHTEN. — Dérivés du morphénol. *Bull. Soc. Chim.*, 1906, t. XXXVI, p. 425, d'après *D. Ch. G.*, 1905, t. XXXVIII, p. 1851.
- (70) E. VONGERICHTEN. — Sur les bases ammoniées du groupe de la morphine. *Bull. Soc. Chim.*, 1898, t. XX, p. 176, d'après *Lieb. Ann., Ch.*, 1897, t. CCXCVII, p. 204-220.
- (71) WACKERNAGEL et WOLFFENSTEIN. — Cité d'après VALEUR et LUCE.
- (72) WELTER. — Le dosage des halogènes par la méthode de PREGL. *Bull. Soc. Chim.*, 1921, t. XXIX, p. 494.
- (73) WEYL. — Les méthodes de la chimie organique.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
PRELIMINAIRES :	
1. RÉACTIFS	17
2. RÉACTION	18
3. MÉTHODES	23

CHAPITRE PREMIER.

PRÉPARATION DE DÉRIVÉS BROMÉS DE QUELQUES ALCALOÏDES :

1. COCAÏNE	33
2. ATROPINE	37
3. QUININE	42
4. SPARTÉINE	46
5. STRYCHNINE	50
6. MORPHINE ET HÉROÏNE.....	59
1° <i>Dérivé monobromé de la morphine</i>	59
2° <i>Dérivé monobromé de l'héroïne</i>	63
3° <i>Dérivé tétrabromé de la morphine</i>	64
TOXICITÉ DE LA MORPHINE BROMÉE ET DE L'HÉROÏNE BROMÉE	67

CHAPITRE II.

PRÉPARATION ET ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE D'UN DÉRIVÉ BROMÉ DE LA NOVOCAÏNE :

1. PRÉPARATION	71
2. RÉACTIONS COLORÉES	76
3. SOLUBILITÉS	77
4. ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE :	
<i>Pouvoir anesthésique</i>	80
<i>Toxicité</i>	86
CONCLUSIONS	91

